



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

“Artritis Psoriásica: estudio descriptivo sobre las manifestaciones articulares y cutáneas en una consulta de Reumatología”

Autor/es

Roberto Calvo Galindo

Director/es

Concepción Delgado Beltrán

Facultad de Medicina

2016

# ÍNDICE

---

## SUMARIO

1. TÍTULO Y EQUIPO INVESTIGADOR.....	5
2. RESUMEN .....	6
3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN .....	7
3.1 Epidemiología .....	7
3.2 Fisiopatología.....	7
3.2.1.1. Artritis Psoriásica como enfermedad autoinmune .....	7
3.2.1.2 Artritis Psoriásica como enfermedad con inicio en las entesis .....	8
3.2.2. Diferencias en la patogenia entre Artritis Psoriásica y Artritis Reumatoide .....	8
3.2.2.1. Artritis Psoriásica.....	8
3.2.2.2 Artritis Reumatoide .....	9
3.2.3. Solapamiento entre Artritis Psoriásica y artrosis .....	9
3.2.4. Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)/Antígenos leucocitarios humanos (HLA) .....	10
3.2.5. Factor tumoral de necrosis alfa (TNF $\alpha$ ) .....	12
3.2.6. Interleucina 17, Interleucina-12 e Interleucina-23 .....	12
3.3. Criterios De Clasificación .....	12
3.4. Subtipos De Afectación Clínica Según El Patrón Articular .....	14
3.4.1. Poliartritis Simétrica .....	14
3.4.2. Oligoartritis Asimétrica .....	15
3.4.3. Artritis De Predominio En Articulaciones Interfalángicas Distales.....	15
3.4.4. Artritis Mutilans .....	15
3.4.5. Afectación Axial.....	15
3.5. Dactilitis .....	16
3.6. Entesitis .....	16
3.7. Psoriasis Cutánea .....	17
3.8. Afectación Ungueal .....	18
3.9. Tratamiento Farmacológico En Artritis Psoriásica .....	19
3.9.1. Fármacos Modificadores De La Enfermedad (FAMES Sintéticos Convencionales).....	20
3.9.1.1. Metotrexato.....	20
3.9.1.2. Leflunomida .....	20
3.9.1.3. Sulfasalazina.....	21

3.9.2. Fármacos Modificadores De La Enfermedad (FAMES Biológicos) .....	21
3.9.2.1. Infliximab .....	21
3.9.2.2. Etanercept .....	21
3.9.2.3. Adalimumab.....	21
3.9.2.4. Golimumab .....	22
3.9.2.5. Certolizumab.....	22
3.9.2.6. Ustekinumab.....	22
3.9.2.7. Secukinumab.....	22
3.9.3. Fármacos Modificadores De La Enfermedad (FAMES Sintéticos Con Una Diana) .....	22
3.9.3.1. Apremilast.....	23
3.10. Comorbilidades En Artritis Psoriásica.....	23
3.10.1. Riesgo Cardiovascular.....	23
3.10.2. Osteoporosis .....	24
3.10.3. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) .....	24
3.10.4. Uveítis.....	24
3.11. Impacto en la esfera psico-socio-económica.....	24
3.12 JUSTIFICACIÓN .....	26
4. OBJETIVOS .....	27
5. METODOLOGÍA .....	28
5.1. Tipo de estudio .....	28
5.2. Variables:.....	28
5.3. Método de reclutamiento de datos .....	32
5.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	33
5.5. Análisis estadístico .....	33
5.6. Limitaciones del estudio.....	33
5.7. Aspectos éticos .....	34
5.8. Cronograma .....	35
5.9. Presupuesto.....	35
6. RESULTADOS.....	36
6.1. Características demográficas.....	36
6.2. Psoriasis Cutánea .....	38
6.3. Factores analíticos.....	40
6.3.1. Variable “Factor Reumatoide positivo” .....	40
6.3.2. Variable “Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados positivos” .....	40

6.3.3. Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) .....	41
6.4. Patrón articular .....	47
6.5. Entesis .....	55
6.6. Dactilitis .....	56
5.7. Afectación axial .....	57
6.8. Cronología Temporal .....	63
6.9. Relación Afectación Ungueal-Entesis-IFD.....	67
6.10 Fármacos .....	68
7. DISCUSIÓN .....	72
8. CONCLUSIONES.....	76
9. BIBLIOGRAFÍA .....	77
10. ANEXOS .....	82

## 1. TÍTULO Y EQUIPO INVESTIGADOR

“Artritis Psoriásica: estudio descriptivo sobre las manifestaciones articulares y cutáneas en una consulta de Reumatología”

“Psoriatic arthritis: a descriptive study of the articular and dermatological manifestations in a Rheumatology office »

### **Equipo investigador**

- Director de proyecto de máster oficial “Iniciación a la investigación en medicina” de la Universidad de Zaragoza:

Concepción Delgado Beltrán – Jefa de Sección Reumatología Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Doctora en Medicina y Profesora asociada médico del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza

- Investigador principal: Roberto Calvo Galindo. Médico Interno Residente Cuarto año del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”

## 2. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** la artritis psoriásica es una enfermedad englobada dentro de las espondiloartropatías. Es una enfermedad heterogénea en su etiopatogenia y manifestaciones clínicas. El objetivo principal de este estudio es definir las características demográficas, clínicas, inmunológicas y radiológicas en una muestra de pacientes con Artritis Psoriásica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se realizó un estudio de asociación cruzada (descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo) Se realizó una revisión de datos de historias clínicas de pacientes vistos en Consultas Externas de Reumatología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” a lo largo del año 2015 y 2016. Los criterios de inclusión eran el cumplimiento de criterios CASPAR o ASAS y de exclusión ser menores de 18 años. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0, mediante el cual se obtuvo: un análisis descriptivo (frecuencias relativas y absolutas, media y desviación estándar, mediana y rango), diagramas de barras. Para ver la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi-Cuadrado y Test de Fisher; entre variable cualitativas y cuantitativa, T-student para muestras independientes y ANOVA de un factor en pruebas paramétricas, U-Mann Whitney y Kruskal Wallis para muestras no paramétricas; Pearson y Spearman para correlación lineal entre variables cuantitativas.

**RESULTADOS:** se incluyeron 95 pacientes. La edad media en nuestra muestra fue de 52’31 años. El 43’2 % era de sexo masculino. La edad de inicio de psoriasis cutánea fue 34’12 años. La edad de inicio de la artritis psoriásica tiene una mediana de 10’01 años más que la de la psoriasis cutánea. La distribución de la cronología temporal fue: el 64’1% tuvo de inicio manifestaciones cutáneas, el 15’2% de inicio manifestaciones articulares, el 8’7% de forma simultánea ambas y el 12’0% sólo manifestaciones articulares. El 90’8% tenía psoriasis cutánea en placas, mientras que el 9’2% tenía psoriasis pustulosa o la combinación de ambas. El 60’5% tenía afectación ungueal. El 54’3% tenía patrón actual poliarticular y el 20’7% patrón oligoarticular. El 27’3% tenía antecedente de dactilitis. El 58’1% tenía afectación de entesis. La presencia de factor reumatoide positivo fue del 4’5% y de antipéptidos citrulinados positivos del 9’1%. Hay una relación estadísticamente significativa entre el patrón poliarticular y la presencia de erosiones ( $p=0’033$ ), mayor tiempo de evolución en patrón poliarticular que en el oligoarticular ( $p=0’05$ ) y mayor uso de biológicos en la forma poliarticular que en la oligoarticular ( $p=0’001$ ).

**CONCLUSIONES:** en nuestra muestra, la edad de inicio de la psoriasis cutánea es más precoz que la edad de inicio de la artritis psoriásica. Hay mayor prevalencia del patrón poliarticular, con mayor número de uso de biológicos y presencia de erosiones. Por tanto, se puede afirmar que hay una heterogeneidad en la enfermedad, con presencia de distintos fenotipos. Se necesitan más estudios observacionales para describir la epidemiología de la enfermedad y el papel etiopatogénico del complejo de histocompatibilidad.

### 3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La artritis psoriásica es una artropatía inflamatoria crónica asociada a la psoriasis cutánea. Su peculiaridad consiste en la gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento. Está englobada dentro del grupo de las espondiloartropatías, siendo esta una entidad distinta a la artritis reumatoide. Su etiología no se conoce de forma completa, sin embargo, factores genéticos, inmunológicos y ambientales parecen estar implicados.

Sus manifestaciones clínicas están divididas clásicamente en cinco dominios principales (piel y uñas, artritis periférica, axial, dactilitis y entesitis)

#### 3.1 Epidemiología

La prevalencia de artritis psoriásica varía según los estudios. La prevalencia estimada en Europa varía desde el 0'05% en Turquía y Republica Checa hasta el 0'21% en Suecia. Hay menor prevalencia en Sudamérica y Asia (0'07% en Buenos Aires y 0'02% en China) Esto se puede deber al infradiagnóstico en algunas regiones del mundo. La incidencia varía entre 3'6-7'2 por 100.000 personas-año.(1)

En un estudio reciente realizado en la región de Tracia (Turquía), se estimó una incidencia anual de 2'8/100.000 (3'47/100.000 en hombres y 2'15/100.000 en mujeres)(2) En un artículo de Wilson et al (3), la incidencia anual ajustada por edad y sexo fue de 7'2/100.000 (95% IC 6'0-8'4), con una mayor incidencia en hombres (9'1/100.000; 95% IC 7'1-11'0) que en mujeres (5'4/100.000, 95% IC 4'0-6'9).

La prevalencia de artritis psoriásica en sujetos con psoriasis cutánea ya conocida aumenta considerablemente (6-41%), dependiendo del criterio diagnóstico o población a estudio. En Wilson et al (3), la prevalencia estimada en el año 2000 fue de 158/100.000 (95% IC 132-185), siendo más prevalente en hombres (193/100.000, 95% IC 150-237) que en mujeres (127/100.000, 95% IC 94-160). La incidencia acumulada de artritis psoriásica a los 5, 10 y 20 años tras el diagnóstico de psoriasis es de 1'7, 3'1 y 5'1 %, respectivamente.(4) Ha habido un aumento de incidencia a lo largo de las décadas (de 3'6/100.000 en la década de 1970 hasta 9'8/100.000 en la década de los 1990, tanto en hombres como en mujeres)(3)

A diferencia de la psoriasis cutánea, no existe un consenso acerca de cuándo se considera artritis psoriásica de inicio precoz o tardío. Se proponen las edades de 30 o 40 años. (5)

#### 3.2 Fisiopatología

Hay dos hipótesis principales acerca de la patogenia de la enfermedad (6):

##### 3.2.1.1. Artritis Psoriásica como enfermedad autoinmune

- Existe una susceptibilidad con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.
- Las células T CD8+ (que son las que presentan los antígenos a las moléculas codificadas con los alelos HLA de clase I) son las células que predominan en el líquido sinovial, con una inversión en el ratio CD4:CD8.
- Tras la administración de metotrexato, las células T CD8+ en el líquido sinovial de sujetos con Artritis Psoriásica tienen un crecimiento clonal, produciéndose una reducción de la infiltración de células T no específicas.

- En el contexto de VIH avanzado, tanto la artritis psoriásica como la psoriasis cutánea ocurren de forma más frecuente y severa. Esto sugiere que las células T de memoria-efectoras CD8+ juegan un papel importante.
- Se ha descrito la aparición de artritis psoriásica tras el trasplante singénico de médula ósea de un donante con psoriasis.
- Los fármacos que se dirigen a linfocitos T activados (por ejemplo, ciclosporina) son efectivos.

Las moléculas codificadas por algunos alelos HLA de clase I se unen a auto-péptidos derivados de las entesis y de la sinovial. Células T CD8+ clonales, específicas para estos complejos, son activados de forma inapropiada. A pesar de múltiples estudios, no se ha objetivado un antígeno común para la expansión clonal.

### **3.2.1.2 Artritis Psoriásica como enfermedad con inicio en las entesis**

Las entesis son las localizaciones donde los tendones y ligamentos se insertan en el hueso. De hecho, se ha descrito el complejo sinovio-entesítico, compuesto por estructuras anatómicamente contiguas que se encargan de soportar las cargas biomecánicas. Las entesis son avasculares y acelulares. Tras un episodio de estrés mecánico o inflamatorio, las entesis dañadas pueden desencadenar la producción de diversas citocinas y la infiltración de monocitos y linfocitos.(7) Las entesitis, por tanto, son la inflamación a ese nivel, siendo las entesopatías las alteraciones globales de las entesis. (8)

Puede ser una manifestación inicial de presentación hasta en el 38% de los pacientes con artritis psoriásica.

En estudios con resonancia magnética, se ha observado edema óseo medular en los sitios de inserción de las entesis. Se piensa que un microtrauma en las entesis, en sujetos genéticamente predispuestos, hace que se amplifique la inflamación en líquido sinovial y uñas. Mediante estudios inmunohistoquímicos se han objetivado en las entesis macrófagos CD68+ y células T CD8+.

Se postula la siguiente hipótesis: dependiendo de la respuesta que se produjera a nivel de la entesis dañada, se observaría un fenotipo degenerativo (artrosis) o inflamatorio (artritis psoriásica), con distintos grados de solapamiento en el espectro de la enfermedad. (9)

## **3.2.2. Diferencias en la patogenia entre Artritis Psoriásica y Artritis Reumatoide (10)**

### **3.2.2.1. Artritis Psoriásica**

- En las biopsias sinoviales de articulaciones periféricas, se objetiva menos hiperplasia íntima, aumento de vascularización y un infiltrado de células B, células plasmáticas, células dendríticas y macrófagos CD163+. Se objetivan más neutrófilos y menos células T en comparación con Artritis Reumatoide.
- El líquido sinovial es rico en células T IL-17+CD8+, así como la sobreproducción de citocinas pro-inflamatorias, tales como TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18.
- No hay una respuesta autoinmune clara. Parece que hay un fuerte componente en la inmunidad innata, con promoción de linfocitos Th1 y Th17.
- Se ha demostrado la eficacia de los anticuerpos monoclonales contra Th17.



### 3.2.2.2 Artritis Reumatoide

- En las biopsias sinoviales, se objetiva gran hiperplasia sinovial y a menudo son positivas a proteínas intracelulares citrulinadas. El número de neutrófilos es bajo.
- La artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune, dada la fuerte asociación con el epítipo compartido en la región DR $\beta$  del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC II) y anticuerpos anticitrulinados (anti-CCP).
- Está principalmente mediada por células Th1 y desencadenada por células T productoras de citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-2, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ .
- Parece que tiene más relevancia patogénica IL-6 en la Artritis Reumatoide que en la Artritis Psoriásica.
- No se ha demostrado la eficacia de los anticuerpos monoclonales contra Th17.

### 3.2.3. Solapamiento entre Artritis Psoriásica y artrosis (9)

Se postula como hipótesis que la artrosis tiene una base patogénica a nivel de entesis, apoyado por varios estudios experimentales de artrosis de rodilla.

Las entesis engrosadas se pueden ver en personas sanas, pero también pueden existir en la artrosis precoz. Las entesis inflamadas se observan en la mayoría de articulaciones afectadas por artritis psoriásica. Es por tanto en esas localizaciones donde se objetiva edema óseo en resonancia magnética.

Sin embargo, hay signos de solapamiento donde coexisten ambas características, por tanto, en la práctica clínica se diagnostica de artritis psoriásica o artrosis inflamatoria dependiendo del grado de inflamación o degeneración.

Asimismo, la artritis psoriásica y la artrosis tienen regiones similares de afectación: columna cervical y lumbar, interfalángicas proximales y distales de las manos, rodillas y la primera metatarsfalángica del pie.

En la artrosis también pueden verse epicondilitis, entesofitos en calcáneos y afectación del trocánter mayor con bursitis trocantérea.

Sin embargo, hay otras localizaciones características donde no existe solapamiento:

- Artrosis: caderas, trapeciometacarpiana.
- Artritis Psoriásica: metacarpofalángicas, tobillos, pies.

Epidemiológicamente, la artrosis generalizada comienza en la quinta década de la vida, de predominio en mujeres; la artritis psoriásica también puede debutar a esa edad.

Radiológicamente, existe un solapamiento morfológico entre artritis psoriásica y artrosis:

- En ambas patologías pueden existir erosiones (artrosis erosiva).
- Neoformación: osteofitos en artrosis, sindesmofitos y periostitis en artritis psoriásica.
- Los nódulos de Heberden, típicos de la artrosis nodular, son una combinación de entesofitos localizados en interfalángica distal y osteofitos de la interfalángica proximal.

- En resonancia nuclear magnética, se ha objetivado inflamación capsular, entesitis y edema óseo en ambas patologías, siendo muy difícil diferenciarlas mediante esta prueba de imagen.
- Existen sacroileitis de etiología degenerativa, imitando las sacroileitis inflamatorias.
- Puede haber ausencia de inflamación en fases pre-clínicas en la artritis psoriásica.

A nivel terapéutico hay varios puntos que reflejan la dificultad diagnóstica en ocasiones:

- Mejoría con infiltraciones locales o intraarticulares en ambas patologías.
- La respuesta fallida a la terapia anti-TNF en sujetos con artritis psoriásica es más frecuente si los parámetros de inflamación son negativos (Proteína C-reactiva dentro del rango de la normalidad) Se cree que esos casos están diagnosticados erróneamente como artritis psoriásica. (11)

### 3.2.4. Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)/Antígenos leucocitarios humanos (HLA)

Recientemente ha habido una actualización acerca del conocimiento sobre los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en la artritis psoriásica y la relación entre su genotipo y fenotipo.

Casi el 50% de los sujetos con artritis psoriásica tienen una historia familiar de espondiloartropatía o psoriasis cutánea. Hay alta heredabilidad y concordancia entre gemelos.

En un estudio recientemente publicado (6), el objetivo principal era el de comparar las diferencias en la frecuencia de alelos HLA-B y HLA-C en artritis psoriásica y psoriasis cutánea.

Se objetivaron los siguientes hallazgos:

- El intervalo entre el comienzo de la psoriasis cutánea y el desarrollo de la artritis psoriásica está influenciado por el tipo de HLA. La artritis se desarrolla de forma más rápida en sujetos con *HLA-B\*27:05:02* o *B\*39:01:01* que si se posee *HLA-C\*06:02*.
- Los alelos más frecuentemente objetivados en artritis psoriásica son: *HLA-C\*06:02:01*, *HLA-B\*27:05:02*, *HLA-B\*08:01*, *HLA-B\*38:01*, *HLA-B\*39:01*, *HLA-B\*44:02:01* y *HLA-B\*44:03:02*
- Mayor frecuencia de *HLA-C\*06:02* en la cohorte de psoriasis cutánea que en la de artritis psoriásica. Mayor penetrancia de enfermedad cutánea severa y afectación músculoesquelética más leve.
- Un tercio de sujetos con *HLA-B\*27:05:02* tiene como debut las manifestaciones músculoesqueléticas antes de la aparición de psoriasis cutánea (artritis psoriásica *sine* psoriasis)
- *HLA-B\*08:01*: aumento de susceptibilidad para artritis psoriásica, siendo protector para psoriasis cutánea.
- Ambos haplotipos B\*27 (*HLA B\*27:05-C\*01:02* y *B\*27:05:02-C\*02:02:01*) se han asociado a sacroileitis simétrica, mientras que el haplotipo *B\*08:01-C\*07:01* se asocia más con sacroileitis asimétrica.
- El haplotipo *B\*27:05-C\*01:02* y sus alelos correspondientes se asociaron de forma intensa con entesitis clínica.
- El haplotipo *B\*27:05-C\*01:02* se asocia al desarrollo de dactilitis
- *B\*27:05-C\*02:02*, *B\*37:01-C\*06:02* y *B\*08:01-C\*07:01* se asocian a un fenotipo más agresivo

No obstante, este estudio tiene sus limitaciones. Dado que la cohorte de pacientes es de origen caucásico, puede haber otras asociaciones entre genotipo-fenotipo en sujetos de otras etnias.

Asimismo, el estudio no defiende la hipótesis del inicio de la enfermedad en las entesis, ya que las entesitis predominan en unos haplotipos específicos.

Recientemente, Queiro et al han revisado la bibliografía sobre las diferencias de HLA que existen entre los distintos rangos de edad y sexo, en sujetos con artritis psoriásica y psoriasis cutánea. (5) Llegan a varias conclusiones, entre ellas:

- El riesgo atribuible de *HLA-C\*06* disminuye al aumentar la edad en sujetos con psoriasis cutánea. Se ha postulado que este límite de edad permite distinguir las psoriasis tipo I y II en la artritis psoriásica.
- Los sujetos con artritis psoriásica y un inicio precoz de psoriasis cutánea mostraron más frecuentemente:
  - Latencia psoriasis-artritis mayor
  - Historia familiar
  - Psoriasis severa
  - Entesitis clínica
  - Oligoartritis
- La presencia de *HLA-B\*27* puede actuar no sólo como factor etiológico, sino como modulador de la expresión fenotípica.
- La edad de inicio de psoriasis cutánea es menor en el sexo femenino que en el masculino. En artritis psoriásica, los hombres tenían mayor daño articular (tanto axial como periférico) en comparación con las mujeres.
- Las mujeres tenían mayor prevalencia de poliartritis (patrón articular), mayores niveles de HAQ y número de articulaciones inflamadas que los hombres.
- Se concluye que hay dos fenotipos diferenciados ligados al *HLA-C\*06* y *HLA-B\*27*:
  - *HLA-C\*06*:
    - Edad de inicio más precoz de la psoriasis
    - Mayor latencia entre psoriasis y artritis
    - No hay predominio entre sexos
    - No hay asociación con patrón articular
    - Ligado a historia familiar de psoriasis
    - No relación con uveítis
    - Factor de riesgo para enfermedad cutánea
  - *HLA-B\*27*:
    - Edad de inicio más precoz de artritis
    - Menor latencia entre psoriasis y artritis
    - Predominancia masculina
    - Asociación con patrón axial y sacroileitis bilateral
    - Probable relación con historia familiar de artritis psoriásica
    - Relación con uveítis
    - Factor de riesgo para enfermedad articular

### 3.2.5. Factor tumoral de necrosis alfa (TNF $\alpha$ )(12)

El factor tumoral de necrosis alfa (TNF $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria con efectos pleiotrópicos. Es producida principalmente por macrófagos, así como por linfocitos CD4+, células NK, neutrófilos y células cebadas.

Durante la inflamación, aumenta su expresión en dos formas diferentes: TNF $\alpha$  soluble y TNF $\alpha$  transmembranoso. El tipo transmembranoso necesita contacto célula-célula para ser funcionante, mientras que el TNF soluble no.

Los efectos de TNF $\alpha$  son múltiples:

- Celular: adhesión linfocitaria y de neutrófilos, inhibición de hematopoyesis, estimulación de síntesis de PGE<sub>2</sub>, producción de otras citocinas pro-inflamatorias.
- Catabolismo: ruptura de proteoglicanos, necrosis tubular aguda y resorción ósea.
- Daño óseo: estimulación de resorción ósea, inhibición de formación ósea, degradación de metaloproteinasas en cartílago.

Se han objetivado niveles elevados de TNF $\alpha$  en sujetos con artritis psoriásica en comparación con sujetos con artrosis, pero en menor cuantía que en líquido sinovial de sujetos con artritis reumatoide. Es indetectable en suero y líquido sinovial de sujetos sanos.

### 3.2.6. Interleucina 17, Interleucina-12 e Interleucina-23 (13)

Las células Th17 efectoras juegan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Son productoras de IL-17A, IL-17B (hasta IL-17F, siendo la más potente la de tipo A), TNF, IL-22, IL-23 y diversas quimiocinas, que actúan en sinergia con IL-17A.

Se produce una disregulación de las células Th17 y un aumento de producción de IL-17A, produciéndose inflamación a nivel de líquido sinovial, entesis y piel.

IL-17 actúa de forma sinérgica con TNF- $\alpha$ , produciendo destrucción a nivel de cartílago y hueso. Sin embargo, se piensa que IL-22 participa en procesos de osteoproliferación y anquilosis ósea.

La Interleucina-23 (IL-23) está compuesta de dos subunidades: p19 y p40, siendo ambas importantes en el mantenimiento y expansión del desarrollo de células Th17. La subunidad p40 de la IL-23 es compartida con la IL-12. Ésta última induce una diferenciación a células Th1.

Se ha demostrado aumento de expresión de IL-23 en líquido sinovial de articulaciones inflamadas, así como aumento de expresión de la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 (p19 y p40) en placas psoriásicas.

A nivel de entesis, se ha encontrado una subpoblación de linfocitos T que se caracteriza por liberación de mediadores inflamatorios como IL-17 e IL-22 tras ser activados por IL-23.

## 3.3. Criterios De Clasificación

Hay una gran variabilidad en el diagnóstico de artritis psoriásica por la heterogeneidad de sus síntomas. Por este motivo, ha habido múltiples criterios de clasificación a lo largo de las décadas: Moll and Wright (1973), Bennett, Gladman et al, Vasey and Espinoza, the European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG), McGonagle et al y Fournie et al. (CASPAR)

Los últimos criterios de clasificación (no diagnósticos) vigentes son los CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) (14)

Un paciente debe tener inflamación (periférica, axial o entesis) +  $\geq 3$  siguientes puntos:

1. Psoriasis actual (2 puntos), en la piel o cuero cabelludo y diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo.  
Historia personal o familiar (1º o 2º grado) de psoriasis (1 punto)
2. Psoriasis ungueal, onicólisis, pitting o hiperqueratosis observada en la exploración (1 punto)
3. Factor reumatoide negativo (1 punto)
4. Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 punto)
5. Proliferación ósea yuxtaarticular, mal definida, en RX de manos o pies (exceptuando osteofitos) (1 punto)

Los criterios CASPAR tienen un 91'4% de sensibilidad y 98'7 % de especificidad.

Más recientemente, la Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) ha desarrollado criterios de clasificación para las espondiloartritis axiales y periféricas. La artritis psoriásica puede ser clasificada en uno de estos subgrupos, dependiendo si hay predominio de la clínica axial (15):

#### Espondiloartritis periférica

- Artritis o Entesitis o Dactilitis (SÓLO manifestaciones periféricas)
- Más de 1:
  - o Psoriasis cutánea
  - o Enfermedad inflamatoria intestinal
  - o Infección previa
  - o HLA B27 +
  - o Uveitis
  - o Sacroileitis en imagen (Radiografía o RMN)

O bien

- Más de 2:
  - o Artritis
  - o Entesitis
  - o Dactilitis
  - o Dolor lumbar inflamatorio previo
  - o Historia familiar espondiloartritis

#### Espondiloartritis axial

Pacientes con dolor lumbar de  $>3$  meses de evolución (puede o no tener manifestaciones periféricas) y edad de inicio  $< 45$  años:

- Sacroileitis en imagen
  - o Inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileitis asociada con espondiloartritis
  - o Sacroileitis radiológica definida por los criterios de New York modificados

O bien

- HLA-B27 + más 2 características de espondiloartritis:

- Dolor lumbar inflamatorio
- Artritis
- Entesitis (calcáneo)
- Uveítis
- Dactilitis
- Psoriasis cutánea
- Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
- Buena respuesta a AINEs
- Historia familiar espondiloartritis
- Proteína C Reactiva (PCR) elevada

Su sensibilidad es del 79'5 % y su especificidad del 83'3%.

Los criterios ASAS tienen, por tanto, mucha menor sensibilidad para la detección precoz de artritis psoriásica que los criterios CASPAR, sobre todo en fases precoces(16)

### 3.4. Subtipos De Afectación Clínica Según El Patrón Articular

La clasificación clásica en la artritis psoriásica se divide en cinco patrones de afectación articular(17):

- Oligoartritis asimétrica
- Poliartritis simétrica
- Artritis de predominio en articulaciones interfalángicas distales (DIP)
- Artritis mutilante
- Afectación axial predominante

Dado la heterogeneidad clínica de la enfermedad, ha habido diferentes clasificaciones según distintos autores. Aún es frecuente el uso de la clasificación clásica.

El inicio de la enfermedad puede debutar como monoartritis, oligoartritis (< o = 4 articulaciones), poliartritis (> 4 articulaciones), dactilitis o afectación entesítica, siendo ésta última más difícil de diagnosticar.

La frecuencia relativa de cada patrón articular se ha modificado tras realización de estudios epidemiológicos. Actualmente se considera la poliartritis simétrica el patrón más prevalente (18). Sin embargo, otros autores apoyan la hipótesis de la evolución del patrón articular en el mismo paciente a lo largo del tiempo (por ejemplo, patrón oligoarticular hacia poliarticular o viceversa si recibe tratamiento) Además, hay sinovitis subclínica (detectada en ultrasonografía o resonancia nuclear magnética), lo que complica la clasificación inicial.

Otros autores, mediante un estudio de análisis de grupos, consideran que la clasificación debe hacerse entre afectación axial (con/sin afectación periférica) o periférica pura.

#### 3.4.1. Poliartritis Simétrica (19)

Se define como la afectación de más de 4 articulaciones, sobre todo las articulaciones de manos y pies. Tiene una prevalencia del 60% al inicio de la enfermedad. Hay que hacer diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide, siendo en ocasiones un reto diagnóstico.

La afectación cutánea, ungueal, la existencia de dactilitis o entesitis, o bien la ausencia de FR/anticuerpos anti-citrulina positivos van a favor de la artritis psoriásica, aunque pueden existir a títulos bajos. Hay casos descritos de coexistencia de artritis psoriásica y artritis reumatoide.

Desde el punto de vista epidemiológico, hay predominio femenino y la mitad de las articulaciones (pequeñas articulaciones de carpos y tarsos) son simétricas.

### **3.4.2. Oligoartritis Asimétrica (19)**

Se define como la afectación de 4 ó menos articulaciones. Las articulaciones interfalángicas distales, articulaciones grandes y pies pueden afectarse. Hay un predominio masculino y una prevalencia estimada entre 30-40%.

### **3.4.3. Artritis De Predominio En Articulaciones Interfalángicas Distales(19)**

Ha sido considerada como un tipo distinto al resto, pero algunos estudios sugieren que no es una entidad aislada, sino que puede ocurrir en todos los subgrupos de artritis psoriásica.

### **3.4.4. Artritis Mutilans (19)**

Se considera la forma más destructiva de artritis psoriásica. Se caracteriza por un acortamiento digital con osteólisis severa en las pruebas de imagen. Produce deformidad irreversible y limitación funcional.

Para ser catalogado en este patrón, basta con tener una articulación afectada. La prevalencia oscila entre el 1-5% El inicio de acción es más precoz que el resto de patrones. Asimismo, tienen mayor afectación ungueal y mayor limitación funcional.

Los hallazgos radiológicos más típicos son la osteólisis, resorciones óseas, dedos en lápiz-copa, anquilosis, erosiones articulares y subluxaciones.

### **3.4.5. Afectación Axial**

Se trata de un dolor lumbar inflamatorio si se cumplen cuatro de los cinco criterios (20):

- Edad de inicio < 40 años
- Inicio insidioso
- Mejoría tras ejercicio físico
- No mejoría con el reposo
- Dolor nocturno, con mejoría al levantarse

Otras características son: dolor de nalgas alternante, mejoría con anti-inflamatorios no esteroideos y rigidez matutina lumbar de > 30 minutos.

La afectación radiológica difiere de la espondilitis anquilosante:

- Afectación espinal de predominio unilateral

- Sindesmofitos más grandes y que no siguen el trayecto del ligamento longitudinal anterior – paramarginales- ; a veces no aparecen consecutivos (parasindesmofitos)

Existe bibliografía que compara la afectación axial en artritis psoriásica y en las espondiloartritis. Hay menos evidencia científica en la artritis psoriásica, ya que la mayoría de estudios se centran en espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial. No obstante, la clasificación difiere según la fuente buscada: mientras que unos autores engloban las dos patologías como espondiloartritis axial, independientemente que tenga o no psoriasis, otros clasifican la artritis psoriásica axial como una entidad independiente.

De forma global, entre el 25-70% de los pacientes con artritis psoriásica tienen inflamación a nivel axial (21), causando lumbalgia de ritmo inflamatorio, rigidez matutina, cambios radiológicos (sacroileitis, espondilitis y formación sindesmofitaria), incluso permaneciendo asintomáticos. A pesar de la evolución radiológica, los pacientes suelen conservar buena movilidad funcional.

La afectación axial pura en pacientes con psoriasis oscila entre el 7 y 17%(22) La sacroileitis radiológica es más frecuente en la artritis psoriásica que en psoriasis o población general (23)

La prevalencia de dolor inflamatorio lumbar en sujetos con artritis psoriásica es de un 15%. Acerca de un tercio de pacientes, de predominio femenino, con artritis psoriásica tienen sacroileitis radiológica asintomática.

### 3.5. Dactilitis

La dactilitis se define como la tumefacción difusa del dedo (de la mano o del pie) Consiste en la combinación de tenosinovitis de los flexores, edema de partes blandas y sinovitis. Puede ser aguda (dolor intenso de todo el dedo) o crónica (tumefacción indolora). La etiología más probable son las espondiloartropatías, aunque la gota, sarcoidosis, infecciones (tuberculosis, sífilis) y anemia de células falciformes pueden también producirla.(19) Su prevalencia varía entre el 16 y 52% en sujetos con artritis psoriásica. Dada su relevancia clínica, está incluida como criterio CASPAR (14)

La dactilitis dolorosa se asocia con enfermedad erosiva, progresión radiológica y artritis periférica. La distribución suele ser asimétrica y se hallan más frecuentemente en pies que en manos, sobre todo a nivel de segundo dedo. (24)

En casos dudosos y en ensayos clínicos, se utiliza el dactilómetro de Leeds. Mide la circunferencia digital comparándola con el dedo contralateral. Ha demostrado ser sensible al cambio.

### 3.6. Entesitis

Ya comentada la definición en el apartado de hipótesis etiopatogénicas.

Un tercio de los pacientes con artritis psoriásica tiene entesitis clínicas.

El reconocimiento clínico de las entesis suele ser difícil, ya que de forma habitual no suele objetivarse una inflamación a la exploración. El diagnóstico diferencial, por tanto, es con fibromialgia y entesopatías mecánicas/degenerativas. Por un lado, hay solapamiento entre puntos fibrosíticos y



entesis (occipucio, trapecios, epicóndilos laterales, músculos glúteos, cara medial rodilla) Por el otro lado, hay alta prevalencia de fibromialgia en pacientes con espondiloartropatías. (25) Hay un aumento de señal Doppler de las entesis en ambas patologías, siendo la afectación a nivel de inserción de fascia plantar, los cambios erosivos y la inflamación en tendón de Aquiles más específicos de la artritis psoriásica. (26)

Por tanto, no hay un “gold-standard” para la realización de la metrología, ya que la exploración física tiene un gran componente subjetivo.

Hay numerosos estudios que muestran que las entesitis y la osteítis son más comunes en la artritis psoriásica que en la artritis reumatoide, mientras que otros autores van en contra de esta afirmación(27)

La afectación ungueal se asocia con afectación entesítica subclínica (28) Las entesis de la articulación interfalángica distal (tendones extensores, ligamentos colaterales y ligamentos a nivel de dermis) sirven como anclaje a la uña (29)

La radiología simple suele ser inespecífica en fases iniciales. Puede mostrar formación ósea en entesis, coexistiendo con osteólisis, periostitis y erosiones en entesis, lejos del espacio sinovial. El uso de la ultrasonografía power Doppler es más sensible en la detección de entesopatía que la exploración clínica, siendo capaz de detectar enfermedad subclínica. (7) Hallazgos ecográficos típicos son: tendones engrosados o hipoeoicos, cambios óseos (incluyendo entesofitos, erosiones o irregularidades) y aumento de vascularización o inflamación. (30) Los índices clínicos de entesis como el Leeds Enthesis Index no se correlacionan bien con la evaluación ultrasonográfica. (31)

### 3.7. Psoriasis Cutánea

La psoriasis cutánea es una enfermedad inflamatoria crónica a nivel de piel, afectando al 2% de la población caucásica. Hay variabilidad geográfica importante, teniendo una prevalencia del 12% en poblaciones del Océano Ártico, un 0'8% en India y 0'3% en China. El ratio hombres/mujeres es similar. (32)

Se ha clasificado a los sujetos con psoriasis cutánea en dos tipos, dependiendo del inicio de la enfermedad (33):

- Tipo I: inicio antes de los 40 años, con un pico a los 16-22 años (70% pacientes)
- Tipo II: inicio después de los 40 años, con un pico entre los 57-60 años (30% pacientes)

Hay varios tipos de psoriasis cutánea(32):

- No pustular (placas): 90% casos. Placa ovalada, eritematodescamativa, con bordes sobreelevados.
  - o Localizada: tronco/extremidades (en región extensora de rodillas y codos), región lumbar, flancos, ombligo.
    - Sebo-psoriasis: presenta distribución similar a la dermatitis seborreica (surcos nasolabiales, mejillas, scalp (puede haber asimetría por rascado), cejas, áreas interescapulares e intermamarias)

- Inversa: afectación en regiones flexoras. Las axilas, región inguinal, interglútea e inframamaria.
  - Palmar en manos y pies: los bordes son más difusos y eritematosos.
- Generalizada: afectación generalizada a nivel de tronco y extremidades. Hay subtipos específicos:
  - Guttata: pápulas descamativas color salmón, de menos de 1 cm localizadas a nivel de tronco. Las lesiones se desarrollan típicamente tras infección estreptocócica, pero también se han descrito brotes en sujetos con psoriasis en placas.
  - Eritro dérmica: se produce sobre todo en sujetos con psoriasis crónica, interrupción brusca de tratamiento, infecciones o quemaduras. Puede producir alteraciones electrolíticas, fallo cardíaco, e incluso la muerte.
- Pustular: pústulas estériles y monomorfas
  - Localizada:
    - Palmoplantar: es distinta genéticamente y epidemiológicamente a la psoriasis en placas. Más frecuente en mujeres y fumadores.
    - Acrodermatitis continua de Hallopeau: afectación distal de dedos de las manos y pies con intensa distrofia ungueal, eritema paroniquial y edema. Pueden coexistir otros tipos de psoriasis.
  - Generalizada (Von Zumbusch): se asocia a signos de toxicidad sistémica, siendo la retirada del tratamiento corticoide un desencadenante típico.

### 3.8. Afectación Ungueal (34,35)

Las manifestaciones clínicas de psoriasis ungueal se deben a pápulas hiperqueratósicas. Se presentan de forma distinta dependiendo de la localización a nivel de la uña. Las partes más importantes de la uña son:

- Matriz ungueal: produce la lámina ungueal. La matriz proximal produce la región dorsal y la matriz distal, la región ventral. La lúnula es la porción más distal de la matriz (se visualiza como un arco blanco)
  - Pits u hoyuelos ungueales: depresiones profundas, grandes e irregularmente distribuidas, visualizadas con mayor frecuencia en los dedos de las manos que de los pies. La incidencia de pitting aumenta con la severidad de la psoriasis cutánea.
  - Leuconiquia: puntos blancos en la matriz ungueal.
  - Puntos rojos en la lúnula
  - Crumbling: destrucción de la lámina ungueal. Sugestivo de largo periodo de la enfermedad.
- Lecho ungueal: proporciona adhesión a la lámina ungueal
  - Onicólisis: despegamiento de la lámina ungueal, rodeado de un borde eritematoso; se presenta más en uñas de la mano.
  - Hemorragias en astilla: lineales, con aspecto filiforme
  - Hiperqueratosis subungueal: masa densa, pulverulenta y blanquecina que despegue distalmente la lámina ungueal.
  - Manchas de aceite o salmón: áreas redondas u ovales en el centro de la lámina de coloración anaranjada.

Su prevalencia en sujetos con artritis psoriásica varía entre el 41 y el 93%. (1) En una revisión se habla del 70% (35) La prevalencia en sujetos con psoriasis cutánea varía entre el 15 y el 50%. La mayor parte de los estudios han objetivado mayor prevalencia en sujetos con artritis psoriásica que con psoriasis cutánea.

Se ha asociado con inflamación a nivel de las entesis (a nivel del tendón del extensor, conectando a la unidad ungueal) y se asocia frecuentemente a afectación de interfalángicas distales.

### 3.9. Tratamiento Farmacológico En Artritis Psoriásica

Hay varias recomendaciones de manejo de la artritis psoriásica, desarrolladas por grupos de expertos tanto a nivel nacional como internacional. A nivel internacional, hay dos grupos importantes: GRAPPA y EULAR. Aunque los dos proponen un manejo gradual y solapado en el tratamiento, hay diferencias entre los dos: las recomendaciones GRAPPA tienen un enfoque equitativo tanto para el campo de la reumatología como para la dermatología, mientras que EULAR enfatiza la parte músculoesquelética. (36)

- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)(37)

○ Hay seis dominios de tratamiento:

- Articular
- Cutáneo
- Ungueal
- Entesitis
- Dactilitis
- Axial

Cada dominio se considera activo o inactivo.

El diagrama de flujo para la elección del tratamiento es el siguiente:

- Actividad de los diferentes dominios de la enfermedad y tratamientos previos.
- Otros factores: preferencia del paciente, comorbilidades.
- Tratamiento, reevaluación periódica y modificación del mismo.

- European League against Rheumatism (EULAR) (38):

- El tratamiento debería alcanzar la remisión, o de forma alternativa, la actividad mínima/baja, monitorizando y ajustando de forma adecuada el tratamiento.
- Los AINEs pueden ser usados para aliviar los signos/síntomas músculoesqueléticos.
- En los pacientes con artritis periférica, en especial aquellos con muchas articulaciones inflamadas, daño estructural en presencia de inflamación, niveles altos de VSG y/o PCR y/o manifestaciones clínicas extra-articulares relevantes, los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales deberían ser considerados de forma precoz, siendo el Metotrexate el preferido si hay afectación cutánea.
- Las infiltraciones locales de glucocorticoides deberían ser consideradas como una terapia adyuvante. Los glucocorticoides sistémicos pueden ser usados con cautela a la dosis mínima eficaz.

- En los pacientes con artritis periférica y una respuesta inadecuada al menos a un FAME convencional, la terapia con un FAME biológico, normalmente un anti-TNF, debería iniciarse.
- En los pacientes con artritis periférica y una respuesta inadecuada al menos a un FAME convencional, y si los anti-TNF no son adecuados, se puede plantear la administración de los FAMEs biológicos con diana a IL12/IL23 o IL17.
- En los pacientes con artritis periférica y una respuesta inadecuada al menos a un FAME convencional, y si los FAMEs biológicos no son apropiados, se puede plantear la administración de los inhibidores de PDE-4.
- En los pacientes con entesitis activa y/o dactilitis y respuesta insuficiente a los AINEs o infiltraciones locales con glucocorticoides, se puede plantear la administración de FAMEs biológicos, siendo en la práctica habitual un anti-TNF.
- En los pacientes con enfermedad axial predominante, que está activa y con insuficiente respuesta a los AINEs, la terapia biológica debería plantearse, siendo en la práctica habitual un anti-TNF.
- En los pacientes que no responden adecuadamente a un FAME biológico, se puede realizar un *switching* a otro fármaco biológico, incluso de la misma familia (anti-TNF)

### 3.9.1. Fármacos Modificadores De La Enfermedad (Fames Sintéticos Convencionales)

#### 3.9.1.1. Metotrexato

Es el fármaco modificador de la enfermedad que se emplea con mayor frecuencia en la práctica clínica en artritis psoriásica, tanto en monoterapia como asociado a FAMEs biológicos. Sin embargo, la evidencia científica de su eficacia es menor que en la artritis reumatoide. Su eficacia en espondilitis, entesitis y dactilitis ha sido menos estudiada que en la afectación articular y cutánea.(39)

Asimismo, se desconoce si el MTX tiene efecto sinérgico con el fármaco biológico, como ocurre en la artritis reumatoide. Pese a su gran uso en la práctica clínica, su combinación con terapia biológica no es recomendada por EULAR o GRAPPA por escasa evidencia.

#### 3.9.1.2. Leflunomida

Ha demostrado eficacia en artritis psoriásica en dos estudios:

- Ensayo clínico randomizado controlado con placebo durante 24 semanas en 186 sujetos. El objetivo primario fue la respuesta PsARC (58'9% en artritis psoriásica vs 29'7% en placebo)(40)
- Estudio prospectivo multicéntrico observacional durante 24 semanas en 440 sujetos. El objetivo primario fue la respuesta PsARC (86%)(41)

### 3.9.1.3. Sulfasalazina

Hay escasa evidencia. En dos metaanálisis, se objetivó un efecto estadística, pero no clínicamente significativo. Ha demostrado eficacia en afectación periférica en algún estudio aislado.(42)

## 3.9.2. Fármacos Modificadores De La Enfermedad (FAMES Biológicos)

### 3.9.2.1. Infliximab(12)

- Anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  quimérico (ratón-humano), que se compone de una región variable murina y una región constante humana IgG1. Se une a las formas triméricas y monoméricas del TNF $\alpha$  soluble, formando complejos estables. Cada molécula es capaz de unirse a dos moléculas de TNF $\alpha$ , y hasta tres moléculas de Infliximab pueden unirse a cada homotrímero TNF $\alpha$ .
- En artritis psoriásica, se administra vía intravenosa cada 6 u 8 semanas, tras una dosis de carga (semana 0, 2, 6), a una dosis de 5 mg/kg de peso.
- Se caracteriza por tener mayor probabilidad de producir anticuerpos anti-fármaco neutralizantes, por tanto, mayor riesgo de reacciones anafilácticas.
- Su eficacia ha sido demostrada en los estudios IMPACT(43) e IMPACT2(44), ensayos clínicos contra placebo, doble-ciegos y aleatorizados. Su objetivo principal fue la respuesta ACR20 en la semana 16 y 14, respectivamente. Asimismo, se demostró su eficacia en la inhibición de la progresión radiológica, en entesitis, dactilitis y respuesta PsARC.

### 3.9.2.2. Etanercept (12)

- Se trata de una proteína de fusión TNF $\alpha$ -receptor Fc que se une al TNF $\alpha$  y a la linfotoxina. Su estructura combina una porción extracelular de TNF-R2 humano (p75) ligado a la porción Fc (dominios CH2 y CH3) de la IgG1 humana. Forma complejos 1:1 con el trímero TNF $\alpha$  y son relativamente más inestables que con Infliximab.
- Se administra una vez (50 mg) o dos veces (25 mg) por semana, vía subcutánea.
- Mease et al.(45) publicaron dos ensayos clínicos contra placebo, aleatorizados. Se demostró una respuesta ACR20 mayor en el grupo de Etanercept que en el de placebo, así como en la respuesta PsARC y en la inhibición de la progresión radiográfica. En el estudio PRESTA(46), se demostró eficacia en la mejoría de dactilitis y entesitis.

### 3.9.2.3. Adalimumab(12)

- Se trata de un anticuerpo monoclonal, humanizado, contra el TNF $\alpha$ , siendo similar a la IgG1 fisiológica.
- Se administra una vez cada dos semanas (40 mg), vía subcutánea.
- En el estudio ADEPT(47) y en Genovese et al(48), se comprobó su eficacia y seguridad, alcanzando respuesta ACR20 mayor que placebo de forma significativa. Asimismo, se objetivó inhibición de la progresión radiológica en comparación con placebo en la semana 24.

#### **3.9.2.4. Golimumab(12)**

- Se trata de un anticuerpo monoclonal, humanizado, contra TNF $\alpha$ , siendo similar a la IgG1 fisiológica.
- Se administra una vez al mes (50 mg) vía subcutánea.
- En el ensayo clínico controlado con placebo Go-Reveal(49), se documentó su eficacia mediante la respuesta ACR20 en la semana 14. Una mejoría significativa fue observada en la puntuación de entesitis en ambas dosis (50 y 100 mg) No se objetivaron diferencias significativas en la puntuación de dactilitis a dosis de 50 mg.

#### **3.9.2.5. Certolizumab(12)**

- Se trata del fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  IgG1, faltando la porción Fc. Se une, mediante unión covalente, a dos cadenas de polietilenglicol (pegiladas)
- Se administra 200 mg cada dos semanas o 400 mg mensuales, vía subcutánea.
- Se demostró su eficacia mediante la respuesta ACR20 en la semana 12 en el ensayo clínico RAPID-PsA(50). Una respuesta estadísticamente significativa en entesitis y dactilitis se vio en la semana 24.

#### **3.9.2.6. Ustekinumab(13)**

- Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad p40 compartida con IL-12 e IL-23. Impide la unión con el receptor de superficie IL12R $\beta$ 1, inhibiendo por tanto la actividad de ambas citocinas.
- Se administra dosis de 45 mg inicial, a las 4 semanas, y posteriormente cada 12 semanas, vía subcutánea.
- Se ha demostrado su eficacia en artritis psoriásica en los ensayos clínicos PSUMMIT1(51) y PSUMMIT2(52), tanto a nivel periférico (ACR20), entesis, dactilitis e inhibición en la progresión radiológica.

#### **3.9.2.7. Secukinumab**

- Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante íntegramente humano, selectivo a la IL-17A.
- Las primeras dosis (150 mg) son semanales (semana 0, 1, 2, 3) y posteriormente mensualmente a partir de la semana 4.
- Hay finalizados dos ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo de fase III (FUTURE1 y FUTURE2)(53) en los que han demostrado su eficacia.

### **3.9.3. Fármacos Modificadores De La Enfermedad (FAMES Sintéticos Con Una Diana)**

### 3.9.3.1. Apremilast(54)

- Se trata de una molécula sintetizada químicamente, que inhibe la PDE4 (fosfodiesterasa 4) PDE4 se encarga de degradar cAMP, la cual regula la inflamación. Por tanto, este fármaco inhibe la producción de citocinas.
- Su eficacia se ha visto demostrada en artritis psoriásica en el estudio PALACE (55) mediante la respuesta ACR20 como objetivo principal. También se produjo un efecto significativo en la mejoría de dactilitis y entesitis.

## 3.10. Comorbilidades En Artritis Psoriásica

Además de la afectación músculoesquelética y cutánea de la enfermedad, se han descrito múltiples comorbilidades que hay que considerar en el manejo del paciente. Se clasifican en distintos tipos (56,57)

- Clásicas:
  - Enfermedad Inflamatoria Intestinal
  - Uveítis
  - Alteraciones psiquiátricas/psicológicas
- Emergentes:
  - Síndrome metabólico
  - Enfermedad cardiovascular
  - Ateroesclerosis
  - Esteatosis hepática no alcohólica
  - Linfomas
  - Apnea del sueño
  - Enfermedad Obstructiva pulmonar crónica (EPOC)
  - Osteoporosis
  - Enfermedad de Parkinson
  - Enfermedad celiaca
  - Disfunción eréctil
- En relación con el estilo de vida:
  - Hábito tabáquico
  - Alcoholismo

### 3.10.1. Riesgo Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, disfunción sistólica y diastólica, engrosamiento íntima carotídea) representan una causa importante de morbilidad en los pacientes con artritis psoriásica. Tienen mayor riesgo de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares que la población general. Asimismo, presentan aumento de prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (diabetes, hipertensión, obesidad, dislipemia, hábito tabáquico) y síndrome metabólico.(58) Los pacientes con artritis psoriásica tienen mayor riesgo de obesidad que con psoriasis cutánea, artritis reumatoide o en sanos. (59) Se postula como hipótesis que la actividad inflamatoria crónica aumenta el riesgo cardiovascular y metabólico (60)

### 3.10.2. Osteoporosis

En comparación con la artritis reumatoide, en la que la osteoclastogénesis y osteoporosis es un hallazgo frecuente, la artritis psoriásica posee menos evidencias acerca de ello. Se diferencia de la artritis reumatoide en tener una actividad inflamatoria más intermitente, de intensidad más leve y en un menor uso de glucocorticoides. La actividad inflamatoria puede influenciar el metabolismo óseo por la liberación de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), las cuales estimulan la osteoclastogénesis y una pérdida ósea. Sin embargo, la expresión de estas moléculas a nivel del remodelado óseo podría ser distinta. (61)

Hay gran controversia en la literatura acerca de la relación entre osteoporosis y artritis psoriásica. Mientras que la mayoría de autores no encuentran diferencias significativas en la densidad mineral ósea (DMO) entre sujetos con artritis psoriásica y población general (61,62), otros estudios muestran resultados distintos, con disminución de densidad mineral ósea en sujetos con artritis psoriásica no axial en comparación con sujetos sanos, independientemente del sexo, edad o menopausia (63) Sin embargo, los glucocorticoides pueden ser también factor de riesgo de osteoporosis en artritis psoriásica (62)

### 3.10.3. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Hay escasa evidencia acerca de la asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y artritis psoriásica. En un estudio prospectivo que estudiaba la asociación de psoriasis cutánea y artritis psoriásica con EII, se objetivó un aumento de riesgo de enfermedad de Crohn, especialmente si había artritis psoriásica, larga duración de la psoriasis y comienzo más precoz de la misma (64)

### 3.10.4. Uveitis

Se ha asociado a espondiloartritis y a la presencia de HLA B27 positivo. Hay variabilidad en su prevalencia, siendo de un 25% en las espondiloartritis. En la artropatía psoriásica es más frecuente su curso insidioso, afectación bilateral o posterior (afectación de coroides o retina) y duración crónica, en comparación con el resto de espondiloartropatías (56)

## 3.11. Impacto en la esfera psico-socio-económica

La artritis psoriásica puede producir una alteración significativa en la calidad de vida, discapacidad psicosocial y pérdida de productividad. Se asocia a un aumento de mortalidad en comparación con la población general.

El cuestionario *Medical Outcome Survey Short Form 36* (SF-36) ha sido validado en artritis psoriásica y ha mostrado diferencias entre sujetos con artritis psoriásica y la población general. Parece que el SF-36 tiene mayor sensibilidad al cambio que el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). (65)

La artritis psoriásica tiene un impacto socioeconómico muy importante. Se ha demostrado que los anti-TNF son costo-efectivos en el tratamiento de esta patología, ya que disminuyen la actividad de la enfermedad y mejoran la calidad de vida. Aumentan los costes directos con una disminución de los



costes indirectos. (66) En un estudio descriptivo realizado en Hungría, se objetivó que la función física (HAQ) y la severidad a nivel cutáneo (PASI) tenían una relación lineal significativa con los costes totales en artritis psoriásica. (67)

### 3.12 JUSTIFICACIÓN

El siguiente trabajo se ha realizado por los siguientes aspectos:

- La artritis psoriásica se trata de una patología inflamatoria reumatológica con diferente fisiopatología y aspectos clínicos que la artritis reumatoide, por tanto, es conveniente diferenciarla tanto en la teoría como en la práctica clínica.
- Existe un conocimiento epidemiológico y clínico menos extenso que en otras patologías reumatológicas más prevalentes.
- Existe cierto solapamiento con otras enfermedades reumatológicas: se engloba dentro de las espondiloartropatías pero existe controversia acerca de su relación con la artrosis. Es un punto muy atractivo para continuar investigando.
- Es una patología que comparte tanto Reumatología como Dermatología. Las manifestaciones clínicas pueden ser tanto articulares como cutáneas, en ocasiones de muy difícil diagnóstico por ser de carácter subclínico. Esto obliga a conocer todos los espectros de la enfermedad.
- Tiene relevancia desde el punto de vista clínico, ya que puede producir erosiones y anquilosis ósea desde el punto de vista articular, y se asocia a múltiples comorbilidades.
- El creciente conocimiento de las manifestaciones articulares de la enfermedad, como las entesitis y dactilitis, así como la mejoría de éstas con nuevos tratamientos, hace enriquecer y caracterizar a esta entidad.
- Se trata de una patología que puede afectar a la calidad de vida de los pacientes, tanto por dolor articular, impotencia funcional, mal descanso nocturno, depresión y aspectos estéticos a nivel cutáneo. Esto tiene gran relevancia en la esfera psico-social y en el ámbito laboral.

## 4. OBJETIVOS

### **Principal**

Definir las características demográficas, clínicas, inmunológicas y radiológicas en una muestra de pacientes con Artritis Psoriásica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

### **Secundarios**

- Estudiar la distribución de las variables de la muestra en función del sexo.
- Estudiar la cronología del inicio de la artritis psoriásica y psoriasis cutánea.
- Determinar la frecuencia del Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, locus B (HLA-B) en nuestra muestra y estudiar su relación con el patrón de afectación articular, daño radiológico y cronología temporal.
- Determinar la relación de la afectación ungueal con la afectación entesítica y de articulaciones interfalángicas distales.
- Definir la importancia de las manifestaciones músculoesqueléticas extraarticulares (dactilitis, entesitis) en el diagnóstico y seguimiento de la artritis Psoriásica.
- Describir el número de fármacos modificadores de la enfermedad pautados (sintéticos convencionales y biológicos) en nuestra muestra de pacientes y examinar su relación con el patrón articular y cronología de la enfermedad.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio de asociación cruzada (descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo)

### 5.2. Variables:

- Primarias:
  - **Sexo** – Cualitativa nominal dicotómica
    - Hombre
    - Mujer
  - **Edad** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Psoriasis Cutánea** – Cualitativa nominal dicotómica
    - Sí: diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo
    - No
  - **Tipo de Psoriasis Cutánea** – Cualitativa nominal
    - Placas
    - Pustular (no placas)
    - Placas y pustulosa
  - **Subtipo de Psoriasis Cutánea** –Cualitativa nominal
    - Sebopsoriasis
    - Inversa
    - En placas palmar
    - Guttata
    - Eritrodérmica
    - Pustular palmoplantar
    - Acrodermatitis
    - Generalizada o de Von Zumbusch
    - Combinación de varias
  - **Localización Psoriasis** – Cualitativa nominal
    - Scalp
    - Tronco
    - Extremidades
    - Genitales
    - Palmas/Plantas
    - Combinación de varias
  - **Afectación ungueal** – Cualitativa nominal dicotómica
    - Sí
    - No
  - **Edad inicio Psoriasis** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Edad inicio Artritis Psoriásica** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Distribución temporal Artritis Psoriásica-psoriasis cutánea** – Cualitativa nominal
    - Afectación cutánea previa a la articular

- Afectación articular previa a la cutánea
- Afectación articular, sin afectación cutánea (historia familiar primer o segundo grado de psoriasis)
- Afectación articular y cutánea a la vez
- **Patrón articular inicial** – Cualitativa nominal
  - Oligoarticular ( $\leq 4$  articulaciones con artritis)
  - Poliarticular ( $> 4$  articulaciones con artritis)
  - Axial: exclusiva afectación axial (cervical, dorsal, lumbar/sacroiliaco, pelvis)
  - Mutilante
  - Predominio en articulaciones interfalángicas distales
  - Axial + Oligoarticular: afectación axial y periférica, sin predominio de ninguna
  - Axial + Poliarticular: afectación axial y periférica, sin predominio de ninguna
- **Patrón articular actual** – Cualitativa nominal
  - Oligoarticular ( $\leq 4$  articulaciones con artritis)
  - Poliarticular ( $> 4$  articulaciones con artritis)
  - Axial: exclusiva afectación axial (cervical, dorsal, lumbar/sacroiliaco, pelvis)
  - Mutilante
  - Articulaciones interfalángicas distales exclusivamente
  - Axial + Oligoarticular: afectación axial y periférica, sin predominio de ninguna
  - Axial + Poliarticular: afectación axial y periférica, sin predominio de ninguna
- **Afectación de articulaciones interfalángicas distales carpos** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de articulaciones interfalángicas proximales carpos** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de articulaciones metacarpofalángicas** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de carpos**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de carpos de forma global (articulaciones interfalángicas distales, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o carpos)** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de codos**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de hombros**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de rodillas**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de tobillos** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de tarsos**– Cualitativa nominal dicotómica

- Sí
- No
- **Afectación de articulaciones metatarsofalángicas**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de articulaciones interfalángicas de pies**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de tarsos de forma global (tarsos, metatarsofalángicas o interfalángicas)** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de articulaciones condroesternales**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Presencia de entesis** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de entesis en trocánter** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de entesis en epicóndilo o epitroclea** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de entesis en fascia plantar/tendón de Aquiles** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación de entesis en otras localizaciones** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Presencia de dactilitis** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **HLA B27 positivo** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Subtipo de HLA-B** – Cualitativa nominal
  - Los subtipos correspondientes en la muestra
- **Afectación axial (dolor inflamatorio)**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación cervical (dolor inflamatorio)**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación dorsal (dolor inflamatorio)**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación lumbar (dolor inflamatorio)**– Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Afectación pelvis (dolor inflamatorio)**– Cualitativa nominal dicotómica

- Sí
- No
- **Presencia de sacroileitis radiológica:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Grado Sacroileitis Izquierda:** Cualitativa ordinal
  - I-IV
- **Grado Sacroileitis Derecha:** Cualitativa ordinal
  - I-IV
- **Presencia de sindesmofitos:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Presencia de erosiones:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Factor Reumatoide positivo** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) positivo** – Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Metotrexato:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Leflunomida:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Salazopirina:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Infliximab:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Adalimumab:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Etanercept:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Certolizumab:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Golimumab:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Ustekinumab:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- **Historia personal uso de Secukinumab:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No

- **Historia personal uso de Apremilast:** Cualitativa nominal dicotómica
  - Sí
  - No
- Secundarias:
  - **Tipo de psoriasis según edad de inicio** – Cualitativa nominal dicotómica
    - Tipo I: < 40 años
    - Tipo II: >= 40 años
  - **Edad de inicio de artritis psoriásica** – Cualitativa nominal dicotómica
    - Antes de los 30 años
    - Después de los 30 años
  - **Edad de inicio de artritis psoriásica** – Cualitativa nominal dicotómica
    - Antes de los 60 años
    - Después de los 60 años
  - **Tiempo de latencia entre artritis psoriásica y psoriasis cutánea** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Tiempo de latencia entre psoriasis cutánea y artritis psoriásica** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Tiempo de evolución psoriasis cutánea** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Tiempo de evolución artritis psoriásica** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Edad a día 01/01/2016 (actual)** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Edad de inicio de psoriasis** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Edad de inicio de artritis psoriásica** – Cuantitativa continua
    - En años
  - **Número de tipo de articulaciones afectadas** – Cuantitativa discreta y cualitativa ordinal (0-12) (recodificada)
  - **Número de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales utilizados** – Cuantitativa discreta y cualitativa ordinal (0-3) (recodificada)
  - **Número de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos utilizados** – Cuantitativa discreta y cualitativa ordinal (0-8) (recodificada)

### 5.3. Método de reclutamiento de datos

- El reclutamiento de la muestra se ha obtenido mediante la recolección de datos de historias clínicas de pacientes revisados en Consultas Externas de Reumatología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” a lo largo del año 2015 y 2016.
- Todas las variables se han recogido en la historia clínica no informatizada de Reumatología y Dermatología y en la historia clínica electrónica (incluyendo datos de Atención Primaria)
- Los datos se han recabado en la sección de Archivos del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” desde marzo hasta mayo-junio de 2016.
- Todos los datos recogidos se han recogido de forma retrospectiva.
- No se han recogido muestras biológicas expresamente para el estudio. Los valores analíticos y pruebas radiológicas fueron solicitados según el criterio del facultativo para diagnóstico o seguimiento del paciente.



## 5.4. Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica en seguimiento por el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”
  - Cumplimiento de criterios CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) o criterios ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society)
- **Criterios de exclusión:**
  - Menores de 18 años

## 5.5. Análisis estadístico

- No se ha previsto un tamaño muestral en base a criterios estadísticos. Se ha utilizado una muestra de conveniencia dado el corto periodo de tiempo para reclutar datos del que disponía. Se van a revisar en torno a 90-100 historias clínicas.
- El análisis estadístico se realizará mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0. En dependencia del tipo de variable, se realizarán cálculos específicos:
  - Cualitativas: frecuencia absoluta y relativa (prevalencia)
  - Cuantitativas: dependiendo de si tiene o no distribución normal:
    - Distribución normal: media, desviación estándar, intervalo de confianza (IC 95%)
    - Distribución que no sigue la normalidad: mediana, rango
  - Obtención de diagramas de barras.
  - Para valorar la relación entre:
    - Variables cualitativas: Test de Chi-Cuadrado de Pearson. Alternativa: Test de Fisher si la frecuencia esperada  $< 5$  en alguna casilla en tablas 2x2.
  - Para ver si hay diferencias en el valor de una prueba cuantitativa respecto de una variable cualitativa de dos categorías: Prueba T para una muestra.
  - Comparación de las medias de una variable cuantitativa continua entre dos grupos independientes: prueba T para muestras independientes.
    - Comprobación de Normalidad: Estadístico de Kolmogorov-Smirnov (si  $n > 50$ ) o Shapiro Wilk (si  $n < 50$ )
    - Comprobación de igualdad de varianzas (homocedasticidad): Prueba de Levene
  - Comparación de las medias de una variable cuantitativa respecto a una única variable (cualitativa con más de dos categorías): ANOVA de un factor
  - Correlación lineal entre dos variables cuantitativas:
    - Variables normales: coeficiente de correlación lineal de Pearson
    - Variables no normales u ordinales: Rho de Spearman
  - Si no cumplimiento de normalidad y homocedasticidad o variables ordinales: U-Mann Whitney (alternativa de T de Student) o Kruskal-Wallis (alternativa de ANOVA)
  - Por defecto, se considera, estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

## 5.6. Limitaciones del estudio

Dado las características del estudio (descriptivo y transversal), se prevén muchas limitaciones a la hora de sacar conclusiones y en la realización del análisis estadístico. Dado que es un estudio exploratorio para generar otras hipótesis de trabajo, han surgido muchos sesgos y posibles errores metodológicos a lo largo de su elaboración. Entre ellos, destaca:

- Dificultad en la interpretación de los resultados existentes, siendo complicado afirmar una asociación entre dos variables. No obstante, nos hemos basado en la bibliografía disponible para poder apoyarnos en nuestra muestra y realizar una comparación.
- Puede existir un sesgo de selección, ya que los sujetos revisados con mayor asiduidad en consultas tienden a tener mayor sintomatología o años de evolución de la enfermedad. Las formas paucisintomáticas posiblemente queden infradiagnosticadas y con una menor tasa de derivación a Atención Especializada, dando lugar a una muestra no representativa de la población a estudio.
- La existencia de no respuestas, dado que hay variables que puede que no consten en todas las historias clínicas revisadas o la información sea confusa. Esto provoca que haya muchos casos perdidos o `missing`.
- Hay un bajo tamaño muestral, lo cual hace que el estudio tenga una potencia estadística baja y sea muy difícil sacar resultados estadísticamente significativos. Probablemente al aumentar el tamaño muestral, mejoraría la potencia estadística.
- El estudio es exploratorio y no permite encontrar asociación entre las variables (no es ni un estudio observacional de casos y controles ni un estudio de cohortes para poder calcular Odds Ratio o Riesgo relativo, respectivamente) Sólo se ha podido calcular si hay relación estadísticamente significativa o no mediante el test estadístico correspondiente.
- Dado el bajo tamaño muestral y la ausencia de aleatorización de la misma, aunque existan resultados estadísticamente significativos, éstos probablemente no se traduzcan en un resultado clínicamente significativo, por tanto, hay que tener cautela acerca de los resultados obtenidos.
- No se han clasificado los sujetos según procedencia (caucásicos, africanos, etc). Ya comentado en el apartado de la introducción, los complejos de histocompatibilidad pueden variar dependiendo de la etnia.

## 5.7. Aspectos éticos

- Los datos recogidos para la realización del Trabajo de Fin de Máster (TFM) proceden de historias clínicas. No obstante, no se va a realizar ninguna intervención sobre los sujetos ni se va a solicitar ninguna prueba complementaria adicional por este motivo. Los datos recogidos son retrospectivos a la fecha de realización de este informe.
- En el caso de las siguientes variables:
  - Subtipo de HLA-B (alelos del Complejo de histocompatibilidad)
  - Factor reumatoide (FR)
  - Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)

Se han recogido los datos de una forma observacional (no experimental) Se prevén casos perdidos de los mismos por ausencia de solicitud del facultativo.

El subtipo HLA-C, pese a la existencia de numerosa bibliografía que apoya su relación en la patogenia de la artritis psoriásica, no ha podido incorporarse en la tabla de datos ni formar parte del estudio descriptivo (el laboratorio de Inmunología del Hospital Clínico “Lozano Blesa” no lo realiza en la actualidad, sí consta en analíticas extraídas hace más de diez años).

- En el caso de las variables:

- Presencia de sacroileitis radiológica
- Grado de Sacroileitis
- Presencia de Sindesmofitos
- Presencia de erosiones

No se han realizado pruebas radiológicas expresamente para este estudio. Se prevén casos perdidos por ausencia de solicitud del facultativo.

- Este Trabajo de Fin de Máster ha sido aprobado por el CEICA (Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón) (Ver Anexo)

## 5.8. Cronograma

- Marzo – Finales de mayo 2016: finalización de la recogida de datos de la muestra.
- Junio – julio 2016: realización del análisis estadístico, discusión y conclusiones.
- Antes finales de agosto 2016: envío de la memoria.
- Septiembre de 2016: defensa del trabajo de fin de Máster

## 5.9. Presupuesto

- No hay financiación para la realización de este estudio.
- No se van a necesitar recursos económicos para la ejecución de este estudio.

## 6. RESULTADOS

*Definir las características demográficas, clínicas, inmunológicas y radiológicas en una muestra de pacientes con Artritis Psoriásica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.*

*Estudiar la distribución de las variables de la muestra en función del sexo*

### 6.1. Características demográficas

Nuestra muestra a estudio ha sido de 95 pacientes en total.

El 43'2% de la muestra son hombres y el 56'8% mujeres (41 hombres y 54 mujeres) La ratio mujer/hombre ha sido de 1'3.

#### **Variable “Edad de los sujetos a fecha 01/01/2016”**

La variable “Edad de los sujetos a fecha 01/01/2016” sigue una distribución normal, siendo la media de edad de 52'31 años y la desviación típica de 10'85. El intervalo de edad de la muestra es de 30'39 a 79'90 años. El Percentil 50 (que corresponde a la mediana) es de 52'86 años. El tamaño muestral (n) es de 95 sujetos.

#### **Variable “Edad de inicio de psoriasis cutánea”**

La variable “Edad de inicio de psoriasis cutánea” sigue una distribución normal, siendo la edad de media de 34'12 años y la desviación típica de 13'61. El Percentil 50 (que corresponde a la mediana) es de 33'97 años. El tamaño muestral (n) es de 61 sujetos.

#### **Segmentando por grupos:**

- Psoriasis Tipo I: 63'9% (39 sujetos)
- Psoriasis Tipo II: 36'1% (22 sujetos)

#### **Segmentando por sexo:**

- Hombres: la edad media de inicio de psoriasis cutánea es de 35'27 años (desviación típica 13'15)
- Mujeres: la edad media de inicio de psoriasis cutánea es de 33'21 años (desviación típica 14'11)

#### **Relación entre la edad de inicio de psoriasis cutánea y sexo**

**Prueba de muestras independientes**

		Edad Psoriasis	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	,340	
	Sig.	,562	
Prueba T para la igualdad de medias	t	,584	,588
	gl	59	57,437
	Sig. (bilateral)	,562	,559
	Diferencia de medias	2,06053	2,06053
	Error típ. de la diferencia	3,53070	3,50199
	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
		Inferior <b>-5,00439</b>	Inferior <b>-4,95093</b>
		Superior <b>9,12545</b>	Superior <b>9,07198</b>

Se han asumido varianzas iguales entre las edades de ambos sexos. La diferencia de medias no es estadísticamente significativa, por lo que asumimos que la media de edad de inicio de psoriasis cutánea en los hombres y mujeres en nuestra muestra es similar.

### **Variable “Edad de inicio de artritis psoriásica”**

La variable “Edad de inicio de artritis psoriásica” sigue una distribución normal, siendo la edad de media de 39’16 años y la desviación típica de 11’90. El Percentil 50 (que corresponde a la mediana) es de 38’90 años. El tamaño muestral (n) es de 89 sujetos.

#### **Segmentada por sexo:**

- Hombres: la edad media de inicio de artritis psoriásica es de 41’28 años (desviación típica 11’72)
- Mujeres: la edad media de inicio de artritis psoriásica es de 37’50 años (desviación típica 11’90)

La distribución de la variable “Edad de inicio de artritis psoriásica” segmentada por edad de inicio a los 60 años:

- Antes de los 60 años: 95’5% (85 sujetos)
- Después de los 60 años: 4’5% (4 sujetos)

La distribución de la variable “Edad de inicio de artritis psoriásica” segmentada por edad de inicio a los 30 años:

- Antes de los 30 años: 27’0% (24 sujetos)
- Después de los 30 años: 73’0% (65 sujetos)

## Relación entre la edad de inicio de artritis psoriásica y sexo

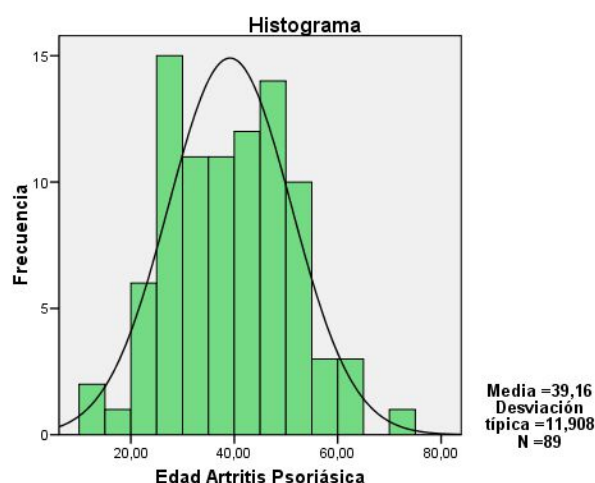
### Prueba de muestras independientes

		Edad Artritis Psoriásica	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	,006	
	Sig.	<b>,939</b>	
Prueba T para la igualdad de medias	t	1,495	1,498
	gl	87	82,356
	Sig. (bilateral)	<b>,138</b>	<b>,138</b>
	Diferencia de medias	3,77738	3,77738
	Error típ. de la diferencia	2,52633	2,52170
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	<b>-1,24398</b> <b>8,79874</b>	<b>-1,23877</b> <b>8,79352</b>

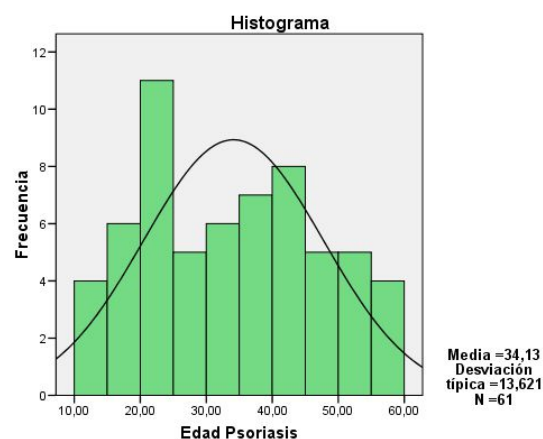
Se han asumido varianzas iguales entre las edades de ambos sexos. La diferencia de medias no es estadísticamente significativa, por lo que asumimos que la media de edad de inicio de artritis psoriásica en los hombres y mujeres en nuestra muestra es similar.

### Histograma De Frecuencias

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS SOBRE LA EDAD AL INICIO DE ARTRITIS PSORIÁSICA



HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS SOBRE LA EDAD DE INICIO DE PSORIASIS CUTÁNEA



## 6.2. Psoriasis Cutánea

De los 95 sujetos, el 13'7% (13 sujetos) no tenían psoriasis cutánea, mientras el 86'3% (82 sujetos) sí tenían historia actual o previa de psoriasis cutánea. Se deduce que el 13'7% tenían antecedentes familiares de primer o segundo grado de psoriasis cutánea, según los criterios CASPAR.

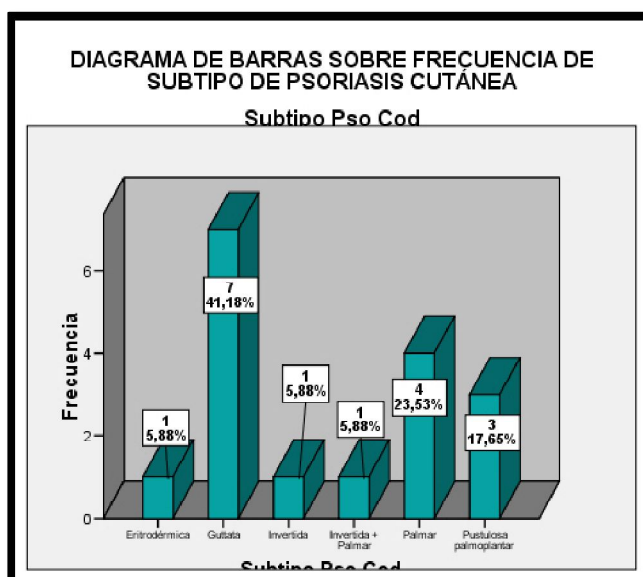
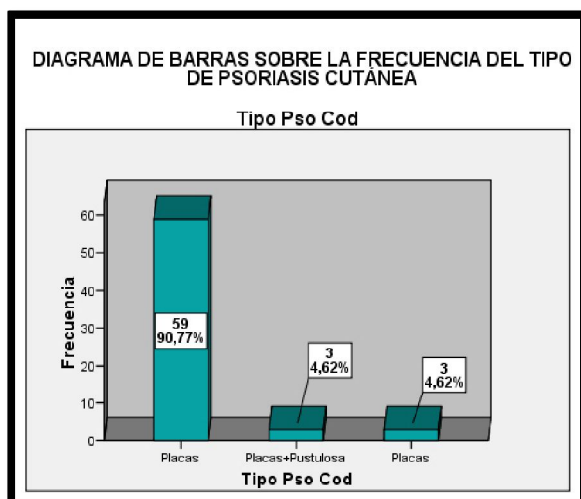
El tipo de psoriasis cutánea viene recogido en menor número muestral (n=65) El 90'8% (59 sujetos) tenían psoriasis en placas, el 4'6% (3 sujetos) psoriasis pustulosa y otro 4'6% (3 sujetos) ambos tipos (en placas y pustulosa)

El subtipo de psoriasis cuenta con un tamaño muestral de 17. De éstos, el 41'2% (7 sujetos) eran guttata, 23'5% (4 sujetos) palmar, el 3'2% (3 sujetos) pustulosa palmoplantar y un 1'1% (1 sujeto cada una) de tipo eritrodérmica, invertida y coexistencia de invertida y palmar.

Según la localización de la psoriasis cutánea (n=60 sujetos):

- Extremidades (tanto superiores como inferiores): el 73'3 % (44 sujetos) tenían afectación a este nivel
- Tronco: el 48'3% (29 sujetos) tenían afectación a este nivel
- Scalp o cuero cabelludo: el 45'0% (27 sujetos) tenían afectación a ese nivel
- Genitales: el 8'3% (5 sujetos) tenían afectación a ese nivel
- Palmas y plantas: el 13'3% (8 sujetos) tenían afectación a ese nivel

De n=42 sujetos, el 60'5% (26 sujetos) tenían historia de psoriasis ungueal.



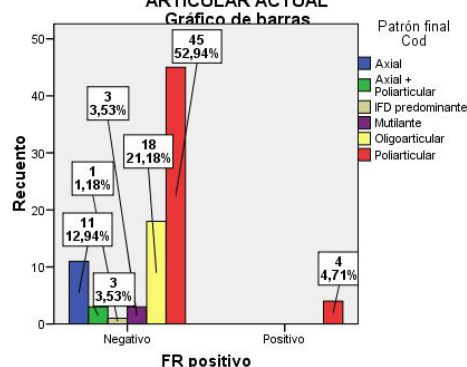
## 6.3. Factores analíticos

### 6.3.1. Variable “Factor Reumatoide positivo”

Sobre un total de muestra disponible de 88 sujetos, el 95'5% (84 sujetos) eran factor reumatoide negativo, mientras que el 4'5% (4 sujetos) eran factor reumatoide positivo.

Estos 4 sujetos tenían afectación poliarticular, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p>0'05$ )

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE FACTOR REUMATOIDE SEGUN EL PATRÓN ARTICULAR ACTUAL



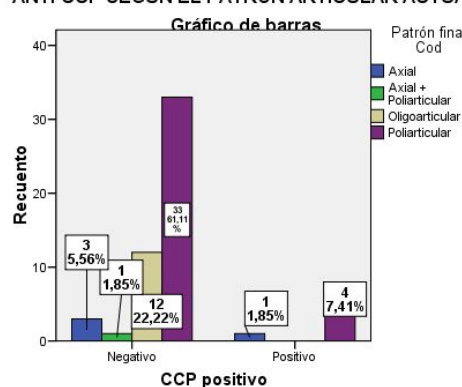
### 6.3.2. Variable “Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados positivos”

Sobre un total de muestra disponible de 55 sujetos, el 90'9% (50 sujetos) tenían anticuerpos antipéptido citrulinados negativos, mientras que el 9'1% (5 sujetos) los tenían positivos.

De estos 5 sujetos, 4 tenían afectación poliarticular y otro sujeto, afectación axial exclusiva.

La relación entre el patrón articular actual y la presencia de anticuerpos citrulinados positivos no es estadísticamente significativa.  $p>0'05$

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE ANTI-CCP SEGUN EL PATRÓN ARTICULAR ACTUAL





Sólo dos sujetos (el 2'1%) eran factor reumatoide y antipéptidos citrulinados positivos simultáneamente.

*Determinar la frecuencia del Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, locus B (HLA-B) en nuestra muestra y estudiar su relación con el patrón de afectación articular, daño radiológico y cronología temporal.*

### **6.3.3. Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)**

Sobre una muestra de 75 sujetos (20 casos perdidos)

#### **HLA B-27 positivo**

El 13'3% (10 sujetos) eran HLA-B27 positivo, mientras que el 86'7% (65 sujetos) eran HLA-B27 negativo.

#### **HLA B08 positivo**

El 6'7% (5 sujetos) eran HLA-B08 positivo, mientras que el 93'3% (70 sujetos) eran HLA-B08 negativo.

#### **HLA B38 positivo**

El 16'0% (12 sujetos) eran HLA-B38 positivo, mientras que el 84'0% (63 sujetos) eran HLA-B38 negativo.

#### **HLA B39 positivo**

El 6'7% (5 sujetos) eran HLA-B39 positivo, mientras que el 93'3% (70 sujetos) eran HLA-B39 negativo.

#### **HLA B44 positivo**

El 20'0% (15 sujetos) eran HLA-B44 positivo, mientras que el 80'0% eran HLA-B44 negativo.

#### **Resto de HLAs**

- HLA B-35 positivo: 16'0% (12 sujetos)
- HLA B-57 positivo: 14'7% (11 sujetos)
- HLA-B07 positivo: 9'3% (7 sujetos)
- HLA B-18 positivo: 8'0% (6 sujetos)
- HLA B-51 positivo: 6'7% (5 sujetos)
- HLA B-50 positivo: 5'3% (4 sujetos)
- HLA B-62 positivo: 5'3% (4 sujetos)
- HLA B-65 positivo: 5'3% (4 sujetos)
- HLA B-13 positivo: 4'0% (3 sujetos)
- HLA B-37 positivo: 4'0% (3 sujetos)
- HLA B-49 positivo: 4'0% (3 sujetos)
- HLA B-58 positivo: 4'0% (3 sujetos)
- HLA B-60 positivo: 4'0% (3 sujetos)

- HLA B-64 positivo: 4'0% (3 sujetos)
- HLA B-14 positivo: 2'7% (2 sujetos)
- HLA B-17 positivo: 2'7% (2 sujetos)
- HLA B-41 positivo: 2'7% (2 sujetos)
- HLA B-61 positivo: 2'7% (2 sujetos)
- HLA B-12 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-22 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-25 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-42 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-45 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-47 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-52 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-53 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-55 positivo: 1'3% (1 sujeto)
- HLA B-70 positivo: 1'3% (1 sujeto)

### Segmentando por sexo:

DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE HLA B27 EN HOMBRES Y MUJERES

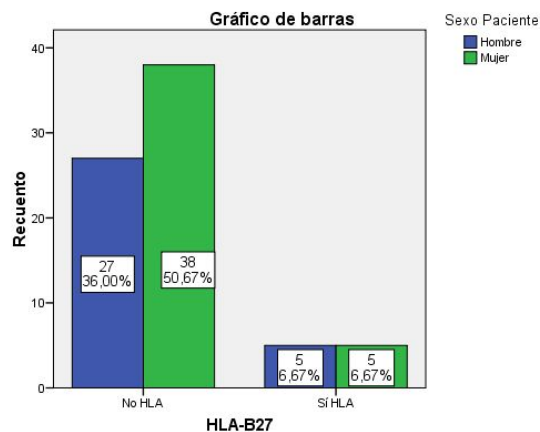


DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE HLAB08 EN HOMBRES Y MUJERES

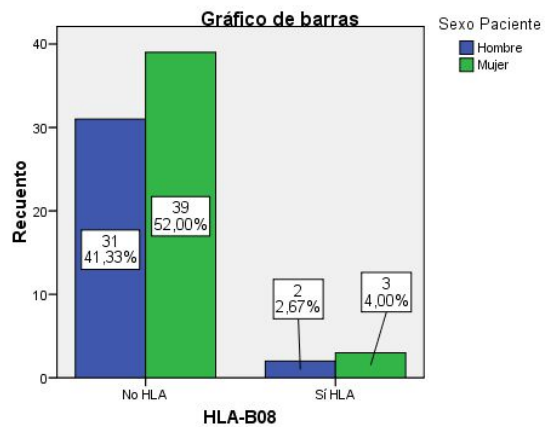


DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE HLAB38 EN HOMBRES Y MUJERES

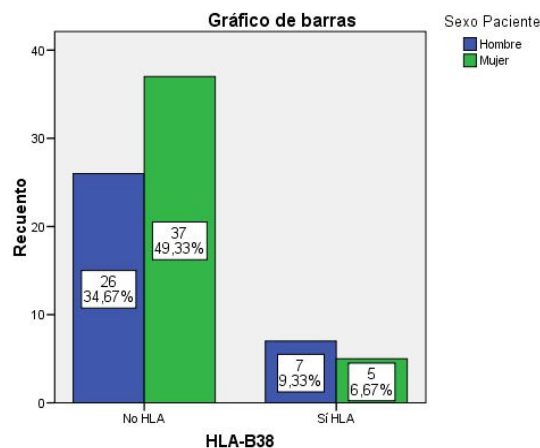


DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE HLAB39 EN HOMBRES Y MUJERES

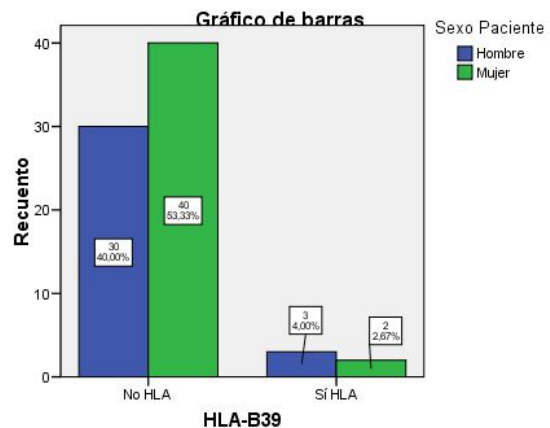
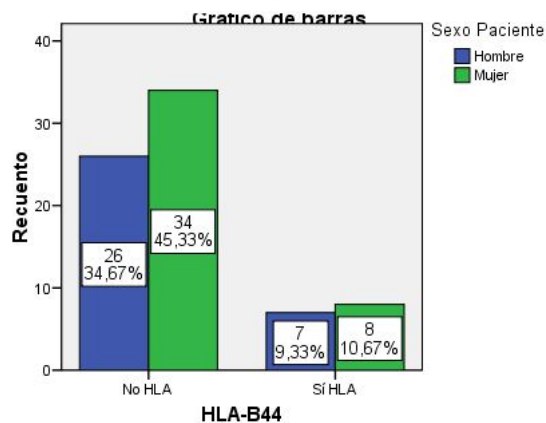


DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE HLAB44 EN HOMBRES Y MUJERES



### Relación entre HLAB27 y afectación Axial

Mediante la tabla de contingencia (Test de Fisher por tener una casilla una frecuencia esperada  $<5$ ) entre HLAB27 y afectación axial ( $p=0'676$ ), no se rechaza la hipótesis nula de independencia, es decir, no existe relación en nuestra muestra de sujetos entre el HLAB27 y la afectación axial.

### HLA y Patrón Articular Actual

Sobre 75 sujetos válidos (20 casos perdidos)

#### HLAB27 →

10 sujetos con HLA B27 positivo

- 5'33% (4 sujetos) con afectación poliarticular
- 2'67% (2 sujetos) con afectación oligoarticular
- 3% (3 sujetos) con afectación axial exclusiva
- 1'33% (1 sujeto) con afectación axial y poliarticular

65 sujetos con HLA B27 negativo

- 57'33% (43 sujetos) con afectación poliarticular
- 10'67% (8 sujetos) con afectación oligoarticular
- 14'67% (11 sujetos) con afectación axial exclusiva
- 2'7% (2 sujetos) con afectación axial y poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con patrón mutilante

#### HLAB08 →

5 sujetos con HLA B08 positivo

- 5'33% (4 sujetos) con afectación poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con afectación axial exclusiva

70 sujetos con HLA B08 negativo

- 57'33% (43 sujetos) con afectación poliarticular
- 13'33% (10 sujetos) con afectación oligoarticular
- 17'33% (13 sujetos) con afectación axial exclusiva
- 4'0% (3 sujetos) con afectación axial y poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con patrón mutilante

#### HLAB38 →

12 sujetos con HLA B38 positivo

- 12'0% (9 sujetos) con afectación poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con afectación axial exclusiva
- 2'67% (2 sujetos) con afectación axial y poliarticular

63 sujetos con HLA B38 negativo

- 50'67% (38 sujetos) con afectación poliarticular
- 13'33% (10 sujetos) con afectación oligoarticular
- 17'33% (13 sujetos) con afectación axial exclusiva
- 1'33% (1 sujeto) con afectación axial y poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con patrón mutilante

#### HLAB39 →

5 sujetos con HLA B39 positivo

- 4'00% (3 sujetos) con afectación poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con afectación axial exclusiva
- 1'33% (1 sujeto) con afectación axial y poliarticular

70 sujetos con HLA B39 negativo

- 58'70% (44 sujetos) con afectación poliarticular
- 13'3% (10 sujetos) con afectación oligoarticular
- 17'3% (13 sujetos) con afectación axial exclusiva
- 2'7% (2 sujetos) con afectación axial y poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con patrón mutilante

#### HLAB44 →

15 sujetos con HLA B44 positivo

- 14'67% (11 sujetos) con afectación poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con afectación oligoarticular
- 4'00% (3 sujetos) con afectación axial

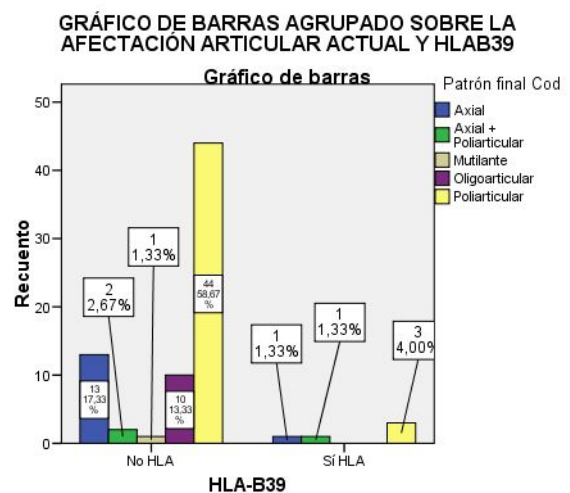
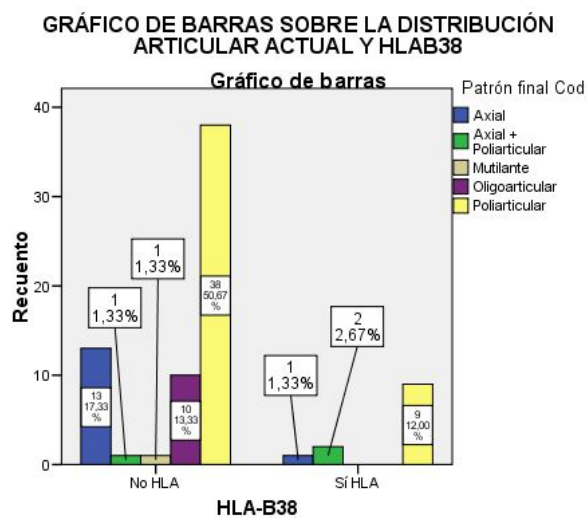
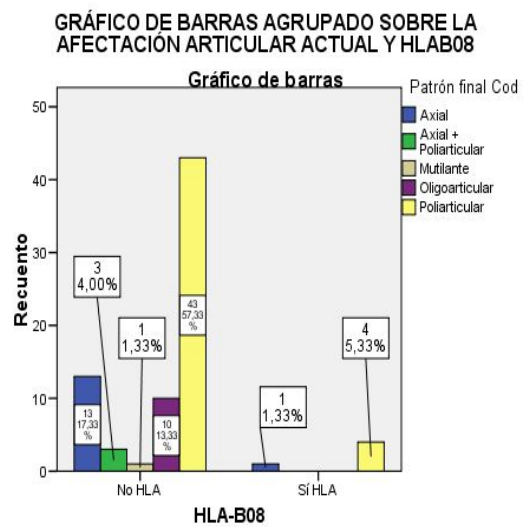
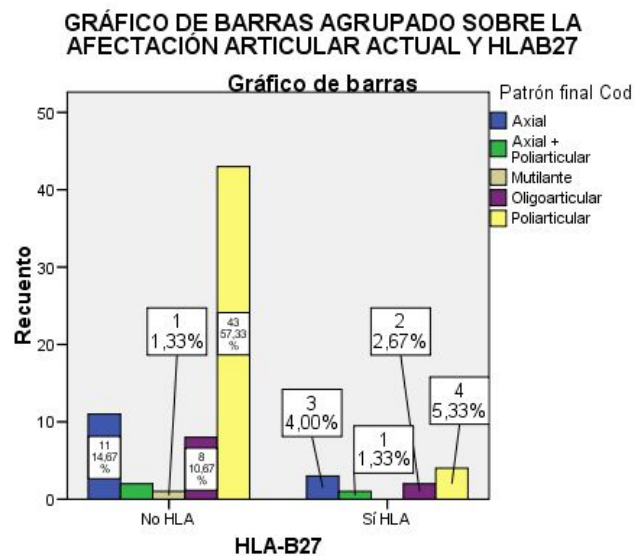
60 sujetos con HLA B44 negativo

- 48'00% (36 sujetos) con afectación poliarticular
- 12'0% (9 sujetos) con afectación oligoarticular

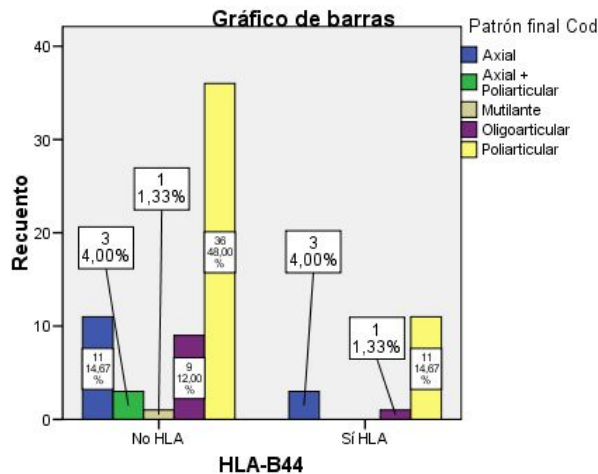
- 14'67% (11 sujetos) con afectación axial exclusiva
- 4'00% (3 sujetos) con afectación axial y poliarticular
- 1'33% (1 sujeto) con patrón mutilante

### **Relación entre HLA y patrón articular actual**

Mediante las tablas de contingencia (Chi-Cuadrado) patrón articular actual y los HLA B27, 08, 38, 39 y 44, no se rechazan las hipótesis nulas de independencia ( $p > 0'05$ ), es decir, no existe relación en nuestra muestra de sujetos entre los HLA y el patrón articular actual.



### GRÁFICO DE BARRAS AGRUPADO SOBRE LA AFECTACIÓN ARTICULAR ACTUAL Y HLAB44



### Relación entre HLAB27 y edad de inicio de artritis psoriásica

Se realiza un contraste de hipótesis mediante la prueba estadística T-Student para muestras independientes, previa comprobación de normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable “Edad de inicio de artritis psoriásica”, se extraen los siguientes datos:

#### Prueba de muestras independientes

	Edad Artritis Psoriásica	
	Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	
	Sig.	
Prueba T para la igualdad de medias	t	
	gl	
	Sig. (bilateral)	
	Diferencia de medias	
	Error típ. de la diferencia	
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Inferior	
	Superior	

Concluimos que el HLAB27 no influye en la edad de inicio de artritis psoriásica en nuestra muestra ( $p > 0,05$ )

### Relación entre HLAB27 y edad de inicio artritis psoriásica < 40 años

Mediante una tabla de contingencia 2x2 y el test Chi-Cuadrado de Pearson, se acepta la hipótesis nula de independencia entre HLAB27 y la edad de inicio de artritis psoriásica (segmentada en dos grupos) en nuestra muestra. ( $p = 0,908$ )

### Relación entre HLAB27 y periodo de latencia de artritis psoriásica

Se realiza un contraste de hipótesis mediante el contraste U de Mann-Whitney.

#### **Estadísticos de contraste(b)**

	Latencia APs y Pso
U de Mann-Whitney	47,500
W de Wilcoxon	398,500
Z	-,275
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>	<b>,783</b>
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,791(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: HLA-B27

Se interpreta que el periodo de latencia de aparición de artritis psoriásica no difiere en ambos grupos (HLA B27 positivo y negativo) en nuestra muestra ( $p>0'05$ )

### Relación entre HLAB27 y periodo de latencia de psoriasis cutánea

Se realiza un contraste de hipótesis mediante la prueba estadística T-Student para muestras independientes, previa comprobación de normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable “Periodo de latencia de psoriasis cutánea” Se extraen los siguientes datos:

#### **Prueba de muestras independientes**

		Tiempo desde inicio Psoriasis cutánea	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F Sig.	,013 <b>,910</b>	
Prueba T para la igualdad de medias	t gl <b>Sig. (bilateral)</b>	,401 48 <b>,690</b>	,407 9,987 <b>,693</b>
	Diferencia de medias	1,78896	1,78896
	Error típ. de la diferencia	4,46373	4,40037
	<b>95% Intervalo de confianza para la diferencia</b>	<b>-7,18598</b> <b>10,76390</b>	<b>-8,01735</b> <b>11,59527</b>

Concluimos que el HLAB27 no influye en el periodo de latencia de psoriasis cutánea en nuestra muestra ( $p>0'05$ )

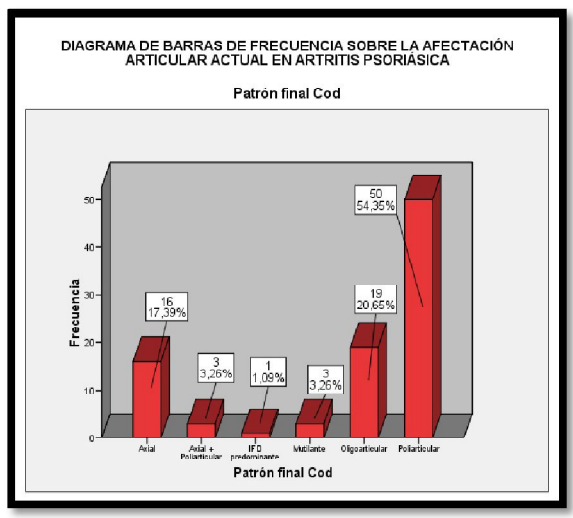
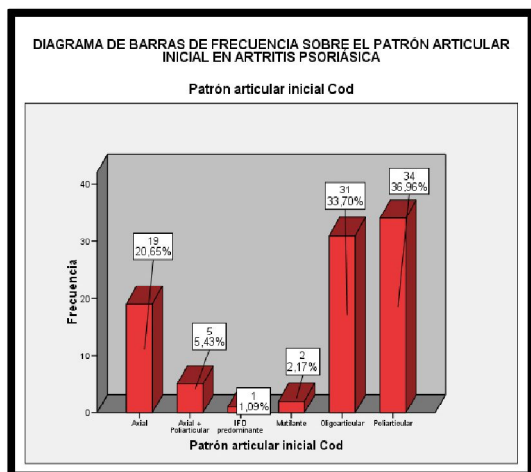
## **6.4. Patrón articular**

El patrón articular inicial se distribuye de tal forma (n=92):

- 37'0 % (34 sujetos) patrón poliarticular
- 33'7% (31 sujetos) patrón oligoarticular
- 20'7% (19 sujetos) afectación axial exclusiva
- 5'4% (5 sujetos) afectación axial y poliarticular (sin predominancia clara)
- 2'2% forma mutilante (2 sujetos)
- 1'1% con afectación de interfalángicas distales (IFD) exclusiva

El patrón articular actual se distribuye de tal forma (n=92):

- 54'3% (50 sujetos) patrón poliarticular
- 20'7% (19 sujetos) patrón oligoarticular
- 17'4% (16 sujetos) afectación axial exclusiva
- 3'3% (3 sujetos) afectación axial y poliarticular (sin predominancia clara)
- 3'3% (3 sujetos) forma mutilante
- 1'1% (1 sujeto) con afectación de interfalángicas distales (IFD) exclusiva

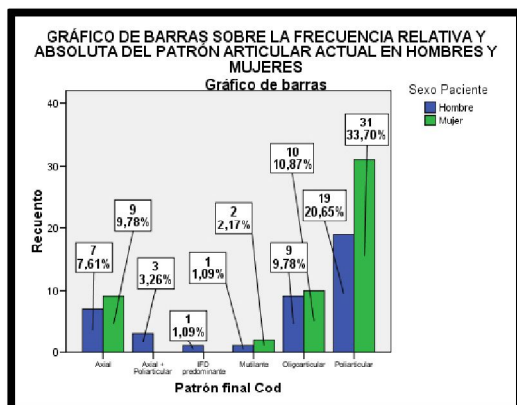
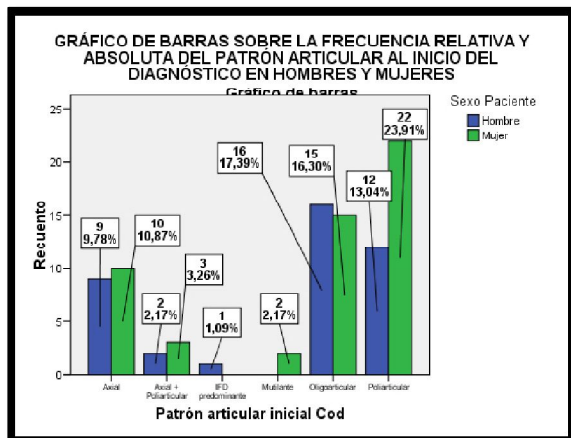


Segmentando por sexo:

- **Variable "Patrón articular inicial":**
  - Hombres (n=40):
    - Poliarticular: 13'04 % (12 sujetos)
    - Oligoarticular: 17'39% (16 sujetos)
    - Axial exclusiva: 9'78% (9 sujetos)
    - Axial + Poliarticular: 2'17% (2 sujetos)
    - Mutilante: 0% (0 sujetos)
    - Interfalángicas distales exclusivamente: 1'09% (1 sujeto)



- Mujeres (n=52):
  - Poliarticular: 23'91% (22 sujetos)
  - Oligoarticular: 16'30% (15 sujetos)
  - Axial exclusiva: 10'87% (10 sujetos)
  - Axial + Poliarticular: 3'28% (3 sujetos)
  - Mutilante: 2'17% (2 sujetos)
  - Interfalángicas distales exclusivamente: 0% (0 sujetos)
- **Variable "Patrón articular final":**
  - Hombres:
    - Poliarticular: 20'65% (19 sujetos)
    - Oligoarticular: 9'78% (9 sujetos)
    - Axial exclusiva: 7'61% (7 sujetos)
    - Axial + Poliarticular: 3'28% (3 sujetos)
    - Mutilante: 1'09% (1 sujeto)
    - Interfalángicas distales exclusivamente: 1'09% (1 sujeto)
  - Mujeres:
    - Poliarticular: 31'70% (31 sujetos)
    - Oligoarticular: 10'87% (10 sujetos)
    - Axial exclusiva: 9'78% (9 sujetos)
    - Axial + Poliarticular: 0% (0 sujetos)
    - Mutilante: 2'17% (2 sujetos)
    - Interfalángicas distales exclusivamente: 0% (0 sujetos)



Mediante el test de Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no existe una relación entre el patrón articular inicial y el sexo ( $p=0'448$ ) en nuestra muestra.

Mediante el test de Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no existe una relación significativa entre el patrón articular final y el sexo ( $p=0'301$ ) en nuestra muestra.

### **Relación entre la media de edad en la variable “Edad de inicio de artritis psoriásica” respecto al patrón articular inicial**

Mediante la prueba de contraste ANOVA de un factor, previa comprobación de normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable “Edad de inicio de artritis psoriásica”, se extraen los siguientes datos:

#### **Descriptivos**

Edad Artritis Psoriásica

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Axial	16	36,5947	10,15994	2,53998	31,1808	42,0085	17,13	53,91
Axial + Poliarticular	5	35,5293	8,04508	3,59787	25,5400	45,5186	25,37	45,05
IFD predominante	1	53,1945	.	.	.	.	53,19	53,19
Mutilante	2	35,7466	16,60442	11,74110	-113,4382	184,9313	24,01	47,49
Oligoarticular	30	39,4319	11,90562	2,17366	34,9862	43,8775	12,58	61,15
Poliarticular	34	40,0684	13,13525	2,25268	35,4853	44,6515	13,49	73,14
Total	88	39,0129	11,89370	1,26787	36,4928	41,5329	12,58	73,14

#### **ANOVA**

Edad Artritis Psoriásica

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	419,842	5	83,968	,579	<b>,716</b>
Intra-grupos	11887,186	82	144,966		
Total	12307,028	87			

Concluimos que el patrón articular inicial no influye en la edad de inicio de la artritis psoriásica en nuestra muestra ( $p>0'05$ )

### **Relación entre la media de edad en la variable “Edad actual” respecto al patrón articular actual**

Mediante la prueba de contraste ANOVA de un factor, previa comprobación de normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable “Edad actual”, se extraen los siguientes datos:

#### **Descriptivos**

Edad actual

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	Mínimo	Máximo
--	---	-------	-------------------	--------------	---	--------	--------

					Límite inferior	Límite superior		
Axial	16	49,8658	10,69592	2,67398	44,1663	55,5652	33,99	71,78
Axial + Poliarticular	3	57,2219	2,52590	1,45833	50,9472	63,4966	55,23	60,06
IFD predominante	1	53,7808	.	.	.	.	53,78	53,78
Mutilante	3	64,9096	5,71704	3,30074	50,7077	79,1115	60,03	71,20
Oligoarticular	19	52,6229	9,20934	2,11277	48,1842	57,0617	35,49	66,98
Poliarticular	50	51,4718	11,86472	1,67792	48,0999	54,8438	30,39	79,90
Total	92	52,0810	10,94298	1,14088	49,8148	54,3473	30,39	79,90

#### Prueba de homogeneidad de varianzas

Edad actual

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1,302(a)	4	86	,276

a. Los grupos con un único caso se ignorarán al calcular la prueba de homogeneidad de la varianza para Edad actual.

#### ANOVA

Edad actual

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	678,546	5	135,709	1,142	,345
Intra-grupos	10218,590	86	118,821		
Total	10897,136	91			

Concluimos que el patrón articular actual no influye en la edad actual en nuestra muestra ( $p > 0,05$ )

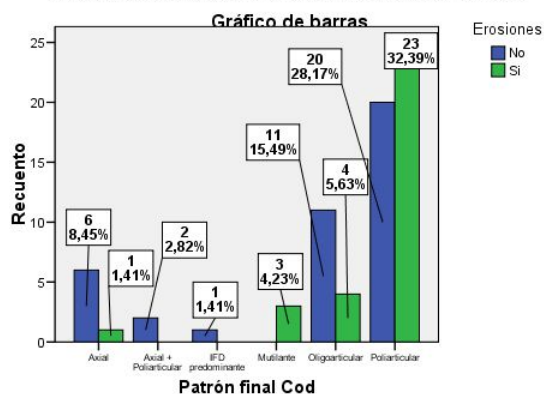
#### Relación entre el patrón articular actual y la presencia de erosiones

Presencia de erosiones en:

- Poliarticular: 32'39% (23 sujetos)
- Oligoarticular: 5'63% (4 sujetos)
- Mutilante: 4'23% (3 sujetos)
- Axial: 1'41% (1 sujeto)

Mediante el uso de Test Chi-Cuadrado como prueba estadística:

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE EROSIONES SEGÚN PATRÓN ARTICULAR ACTUAL



### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	12,101(a)	5	<b>,033</b>
Razón de verosimilitudes	14,743	5	,012
Asociación lineal por lineal	4,530	1	,033
N de casos válidos	71		

a. 8 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,44.

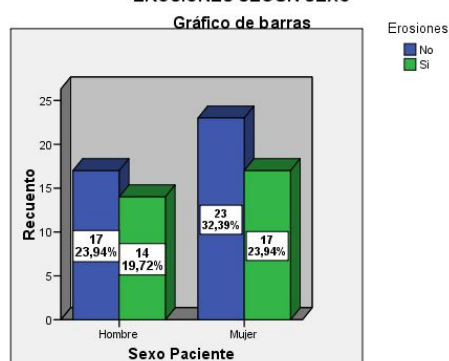
Como  $p=0'033$  ( $p<0'05$ ), rechazamos la independencia entre las dos variables, por lo que podemos admitir una relación significativa entre el patrón articular actual y la presencia de erosiones.

### Relación entre el sexo y la presencia de erosiones

Hay presencia de erosiones:

- Hombres: 14 sujetos (19'72%) sí tenían erosiones, mientras que el 23'94% (17 sujetos) no tenían.
- Mujeres: 17 sujetos (23'94%) sí tenían erosiones, mientras que el 32'39% (23 sujetos) no tenían.

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE EROSIONES SEGÚN SEXO



Mediante el test de Chi-Cuadrado de Pearson, se afirma que no hay relación entre el sexo y las erosiones en nuestra muestra ( $p=0'823$ )

### Relación entre el patrón articular y el tiempo de evolución desde el diagnóstico de artritis psoriásica

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Tiempo desde inicio Artritis Psoriásica
Chi-cuadrado	11,606
gl	5

<b>Sig. asintót.</b>	<b>,041</b>
----------------------	-------------

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Con la prueba de contraste de Kruskal-Wallis (variable cuantitativa que no sigue distribución normal y variable cualitativa con más de dos categorías), se concluye que las poblaciones comparadas según el patrón articular actual difieren en el tiempo de evolución desde el diagnóstico de artritis psoriásica. ( $p<0'05$ )

Mediante el contraste post-hoc de Kruskal Wallis entre grupos, afirmamos que hay diferencias significativas en el tiempo de evolución desde el diagnóstico de artritis psoriásica y los siguientes grupos:

Patrón mutilante y oligoarticular: **más tiempo de evolución en el patrón mutilante**

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Tiempo desde inicio Artritis Psoriásica
Chi-cuadrado	5,976
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,015</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Patrón mutilante y poliarticular: **más tiempo de evolución en el patrón mutilante**

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Tiempo desde inicio Artritis Psoriásica
Chi-cuadrado	3,942
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,047</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Patrón poliarticular y oligoarticular: **más tiempo de evolución en el patrón poliarticular**

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Tiempo desde inicio Artritis Psoriásica
Chi-cuadrado	3,830
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,050</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

### **Frecuencias relativas y absolutas de afectación articular**

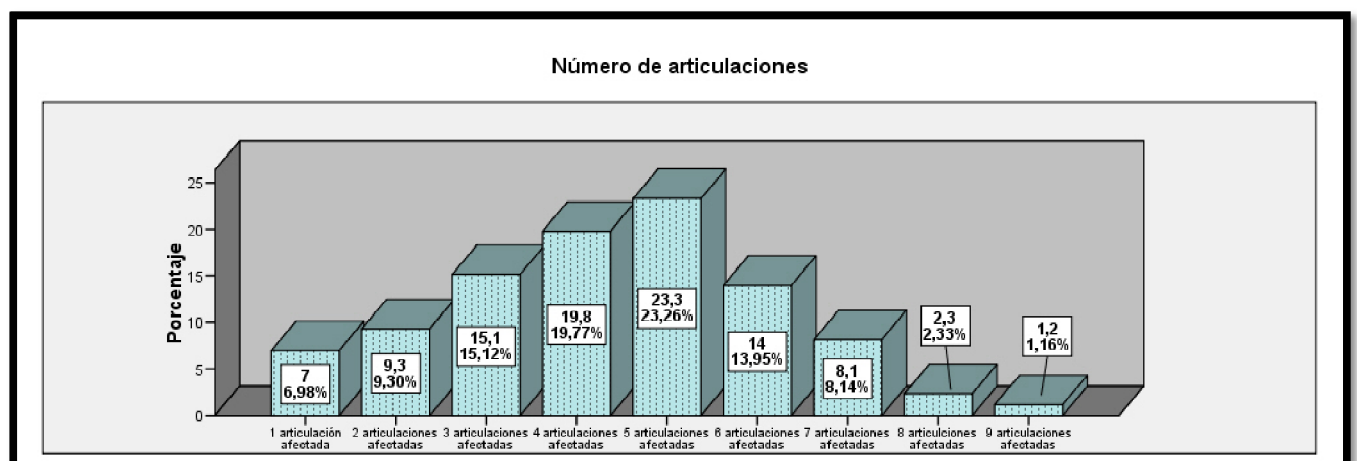
- **Afectación de articulaciones Interfalángicas distales del carpo**
  - De 86 sujetos, el 36'0% (31 sujetos) tenían afectación a nivel de articulaciones interfalángicas distales, mientras que el 64'0% (55 sujetos) no.
- **Afectación de articulaciones interfalángicas proximales del carpo**
  - De 86 sujetos, el 61'6% (53 sujetos) tenían afectación a nivel de articulaciones interfalángicas proximales, mientras que el 38'4 % (33 sujetos) no.
- **Afectación de articulaciones metacarpofalángicas del carpo**
  - De 86 sujetos, el 48'8% (42 sujetos) tenían afectación a nivel de articulaciones metacarpofalángicas, mientras que el 51'2% (44 sujetos) no.
- **Afectación de carpos**
  - De 86 sujetos, el 59'3% (51 sujetos) tenían afectación de carpos, mientras que el 40'7% (35 sujetos) no.
- **Afectación de carpos de forma global (articulaciones interfalángicas distales, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o carpos)**
  - De 86 sujetos, el 86'0% (74 sujetos) tenían afectación de carpos, mientras que el 14'0% (12 sujetos) no.
- **Afectación de codos**
  - De 86 sujetos, el 17'4% (15 sujetos) tenían afectación de codos, mientras que el 82'6% (71 sujetos) no.
- **Afectación de hombros**
  - De 86 sujetos, el 36'0 % (31 sujetos) tenían afectación de hombros, mientras que el 64% (55 sujetos) no.
- **Afectación de rodillas**
  - De 86 sujetos, el 57'0 % (49 sujetos) tenían afectación a nivel de rodillas, mientras que el 43'0 % (37 sujetos) no.
- **Afectación de tobillos**
  - De 86 sujetos, el 36'0% (31 sujetos) tenían afectación a nivel de tobillos, mientras que el 64'0% (55 sujetos) no.
- **Afectación de tarsos**
  - De 86 sujetos, el 37'2% (32 sujetos) tenían afectación a nivel de tarsos, mientras que el 62'8% (54 sujetos) no.
- **Afectación de articulaciones metatarsofalángicas**
  - De 86 sujetos, el 27'9% (24 sujetos) tenían afectación a nivel de las articulaciones metatarsofalángicas, mientras que el 72'1% (62 sujetos) no.
- **Afectación de articulaciones interfalángicas en pies**
  - De 86 sujetos, el 9'3% (8 sujetos) tenían afectación a nivel de articulaciones interfalángicas de pies, mientras que el 90'7% (78 sujetos) no.
- **Afectación de pies globalmente (tarsos, articulaciones metatarsofalángicas o interfalángicas de pies)**
  - De 86 sujetos, el 60'5% (52 sujetos) tenían afectación a nivel de tarsos de forma global, mientras que el 39'5% (34 sujetos) no.
- **Afectación de articulaciones condroesternales**

- De 86 sujetos, el 9'3% (8 sujetos) tenían afectación a nivel de articulaciones condroesternales, mientras que el 90'7% (78 sujetos) no.
- **Variable “Número de tipo de articulaciones afectadas”**

De 86 sujetos, se distribuye la muestra de tal forma:

- 1 tipo de articulación: 7'0% sujetos (6 sujetos)
- 2 tipos de articulaciones: 9'3% sujetos (8 sujetos)
- 3 tipos de articulaciones: 15'1% sujetos (13 sujetos)
- 4 tipos de articulaciones: 19'8% (17 sujetos)
- 5 tipos de articulaciones: 23'3% (20 sujetos)
- 6 tipos de articulaciones: 14'0% sujetos (12 sujetos)
- 7 tipos de articulaciones: 8'1 % (7 sujetos)
- 8 tipos de articulaciones: 2'3% (2 sujetos)
- 9 tipos de articulaciones: 1'2 (1 sujeto)
- 10-12 tipos de articulaciones: 0% (0 sujetos)

La variable “Número de tipo de articulaciones afectadas” no sigue una distribución normal. La mediana es 4'00 tipos de articulaciones afectadas, con un rango intercuartílico de 8.



### **Relación entre el patrón articular y la afectación de articulaciones interfalángicas distales**

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el patrón articular y la afectación de articulaciones interfalángicas distales. ( $p=0'228$ )

*Destacar la importancia de las manifestaciones músculoesqueléticas extraarticulares (dactilitis, entesitis) en el diagnóstico y seguimiento de la artritis Psoriásica.*

## **6.5. Entesis**

Sobre el total de la muestra disponible ( $n=93$ ), se observa afectación a nivel de entesis en el 58'1% (54 sujetos), mientras que el 41'9% (39 sujetos) no tiene.

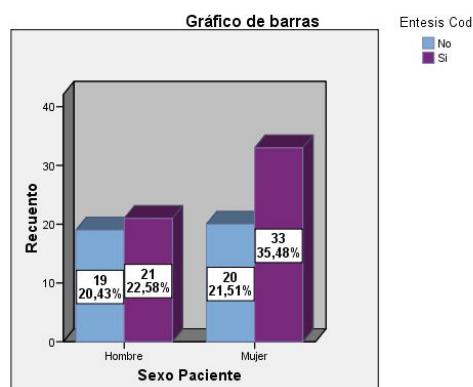
De los 54 sujetos, hay información acerca de la localización sobre la entesis en 48 sujetos:

- Trocánter: 37'5% (18 sujetos) tenían afectación a ese nivel, mientras que el 62'5% (30 sujetos) no la tenían.
- Epicóndilo/epitróclea: 22'9% (11 sujetos) tenían afectación a ese nivel, mientras que el 77'1% (37 sujetos) no la tenían.
- Tendón de Aquiles/fascia plantar: 62'5% (30 sujetos) tenían afectación a ese nivel, mientras que el 37'5% (18 sujetos) no la tenían.
- Otras entesis (rotuliano, etc): 14'6% (7 sujetos) tenían afectación a otros niveles, mientras que el 85'4% (41 sujetos) no la tenían.

Segmentando por sexo:

- Hombres: el 22'58% (21 sujetos) tenían afectación de entesis, mientras que el 20'43% (19 sujetos) no.
- Mujeres: el 35'48% (33 sujetos) tenían afectación de entesis, mientras que el 21'51% (20 sujetos) no.

DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA FRECUENCIA DE ENTESIS EN AMBOS SEXOS



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la afectación de entesis en nuestra muestra. (p=0'345)

## 6.6. Dactilitis

De 88 casos válidos:

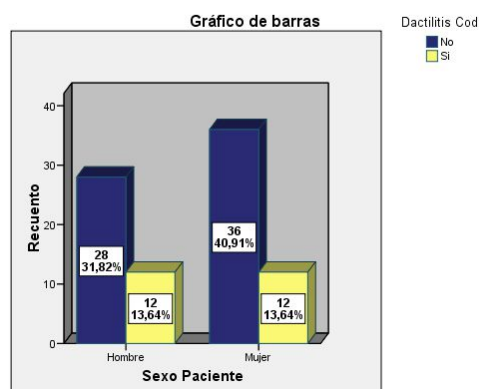
- El 27'3% (24 sujetos) habían tenido antecedente de dactilitis, mientras que el 72'7% (64 sujetos) no.

Segmentando por sexo:

- Hombres: 13'64% (12 sujetos) habían tenido antecedentes de dactilitis, mientras que el 31'82% (28 sujetos) no tenían
- Mujeres: 13'64% (12 sujetos) habían tenido antecedentes de dactilitis, mientras que el 40'91% (36 sujetos) no tenían.



GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA FRECUENCIA DE DACTILITIS EN AMBOS SEXOS

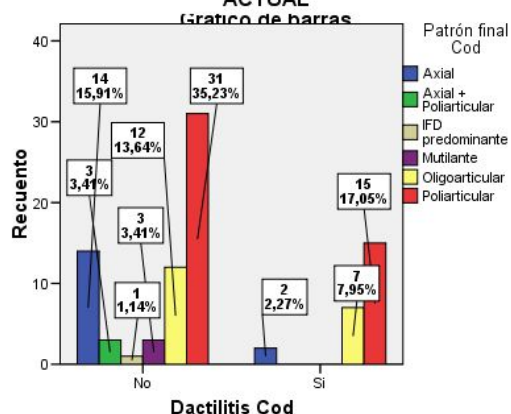


Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la dactilitis en nuestra muestra. ( $p=0'600$ )

De los 24 sujetos con dactilitis, se distribuyen según el patrón de afectación articular de esta forma:

- Patrón poliarticular: 15 sujetos
- Patrón oligoarticular: 7 sujetos
- Patrón Axial: 2 sujetos

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE DACTILITIS SEGÚN EL PATRÓN ARTICULAR ACTUAL



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el patrón articular actual y la dactilitis en nuestra muestra, aunque se observen más casos de dactilitis en el patrón poliarticular. ( $p=0'314$ )

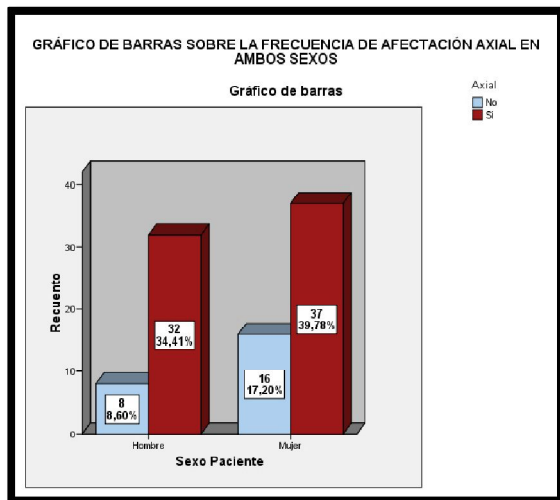
## 5.7. Afectación axial

Sobre 93 casos válidos, el 69% (74'2%) tenían afectación axial, mientras que el 25'8% (24 sujetos) no la tenían.

Segmentando por sexo:

Hombre: el 34'41% (32 sujetos) tenía afectación axial, mientras que el 8'60% (8 sujetos) no tenía.

Mujer: el 39'78% (37 sujetos) tenía afectación axial, mientras que el 17'20% (16 sujetos) no tenía.



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la afectación axial en nuestra muestra. ( $p=0'266$ )

### **Localización de dolor axial**

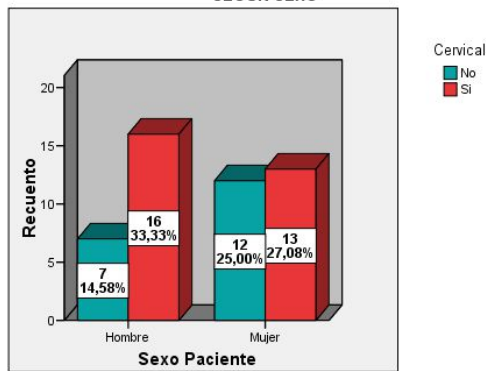
Sobre 48 sujetos con información válida:

- Cervical: el 60'4% (29 sujetos) tenían afectación cervical, mientras que el 39'6% (19 sujetos) no.
- Lumbar/sacroiliacas: el 81'3 % (39 sujetos) tenían afectación lumbar o de sacroiliacas, mientras que el 19'8% (9 sujetos) no.
- Dorsal: el 27'1 % (13 sujetos) tenían afectación dorsal, mientras que el 72'9% (35 sujetos) no.
- Pelvis: el 14'6 % (7 sujetos) tenían afectación a nivel de pelvis, mientras que el 85'4 % (41 sujetos) no.

Segmentando por sexo:

- Cervical:
  - o Hombres: el 33'33% (16 sujetos) tenían afectación, mientras que el 14'58% (7 sujetos) no.
  - o Mujeres: el 27'08% (13 sujetos) tenían afectación, mientras que el 25'00% (12 sujetos) no.

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA AFECTACIÓN CERVICAL SEGÚN SEXO

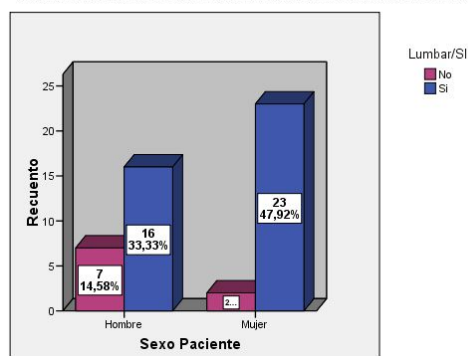


Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la afectación cervical en nuestra muestra. ( $p > 0.05$ )

- Lumbar/sacroiliacas:

- Hombres: el 33'33% (16 sujetos) sí tenían afectación, mientras que el 14'58% (7 sujetos) no la tenían.
- Mujeres: el 47'92% (23 sujetos) sí tenían afectación, mientras que el 4'17% (2 sujetos) no la tenían

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA AFECTACIÓN LUMBAR SEGÚN SEXO

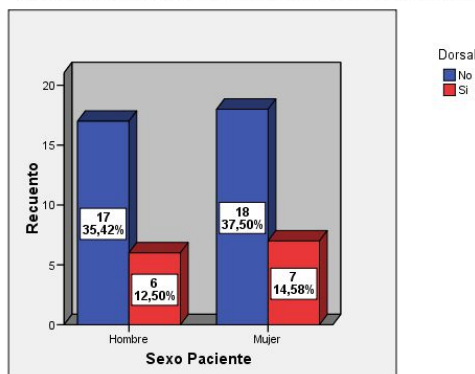


Mediante el test exacto de Fisher (frecuencias esperadas menos de 5 en alguna casilla), se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la afectación lumbar/sacroiliacas ( $p = 0.068$ )

- Dorsal:

- Hombres: el 12'50% (6 sujetos) sí tenían afectación, mientras que el 35'42% (17 sujetos) no.
- Mujeres: el 14'58% (7 sujetos) sí tenían afectación, mientras que el 37'50% (18 sujetos) no.

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA AFECTACIÓN DORSAL SEGÚN SEXO

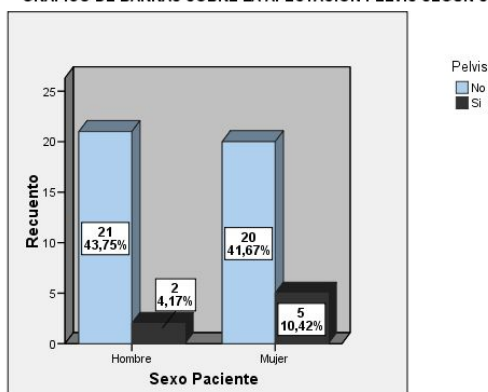


Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la afectación dorsal en nuestra muestra. ( $p > 0,05$ )

- Pelvis:

- Hombres: el 4'17% (2 sujetos) sí tenían afectación, mientras que el 43'75% (21 sujetos) no.
- Mujeres: el 10'42% (5 sujetos) sí tenían afectación, mientras que el 41'67% (20 sujetos) no.

GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA AFECTACIÓN PELVIS SEGÚN SEXO



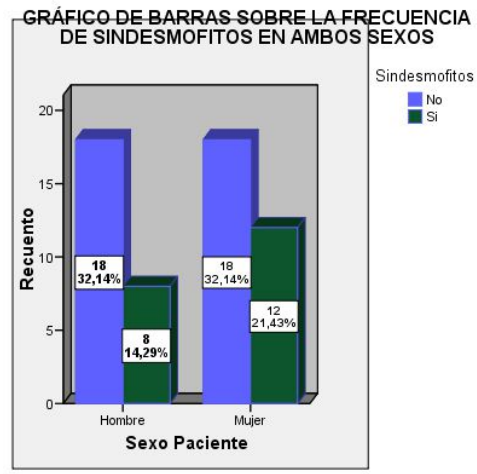
Mediante el test exacto de Fisher (frecuencias esperadas menos de 5 en alguna casilla), se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la afectación de pelvis ( $p = 0,419$ )

### Sindesmofitos

Sobre 56 casos válidos, el 35'7% (20 sujetos) tenían sindesmofitos a nivel axial, mientras que el 64'3% (36 sujetos) no tenían.

Segmentando por sexo:

- Hombres: el 14'79% (8 sujetos) tenían sindesmofitos, mientras que el 32'14 % (18 sujetos) no
- Mujeres: el 21'43% (12 sujetos) tenían sindesmofitos, mientras que el 32'14 % (18 sujetos) no



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y la presencia de sindesmosifitos en nuestra muestra. ( $p=0'472$ )

### **Sacroileitis radiológica**

Sobre 76 casos válidos, el 67'1% (61 sujetos) tenían sacroileitis radiológica, mientras que el 32'9% (25 sujetos) no tenían.

#### - **Sacroileitis Derecha**

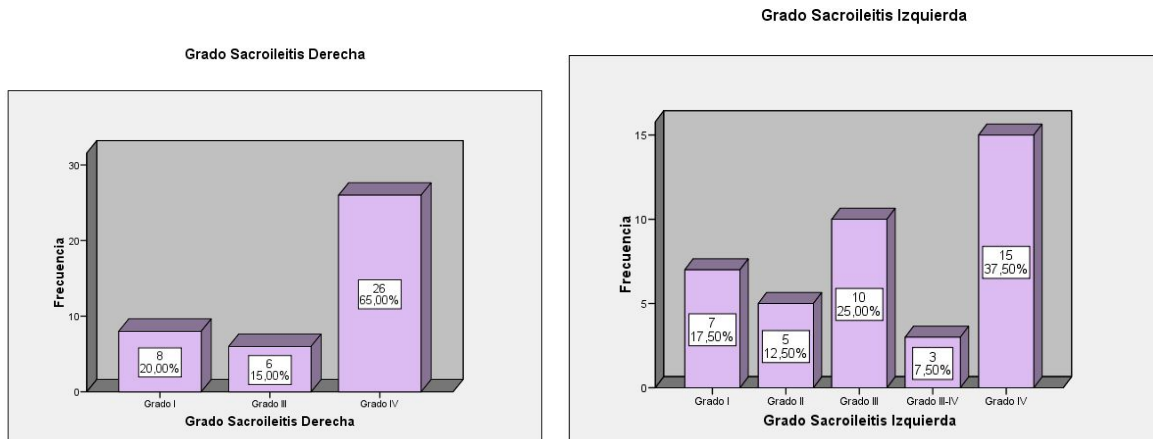
Sobre 40 casos válidos:

- Grado I: 20'0% (8 sujetos)
- Grado III: 15'0% (6 sujetos)
- Grado IV: 65'0% (26 sujetos)

#### - **Sacroileitis Izquierda**

Sobre 40 casos válidos:

- Grado I: 17'5% (7 sujetos)
- Grado II: 12'5% (5 sujetos)
- Grado III: 25'0% (10 sujetos)
- Grado III-IV: 7'5% (3 sujetos)
- Grado IV: 37'5% (14 sujetos)

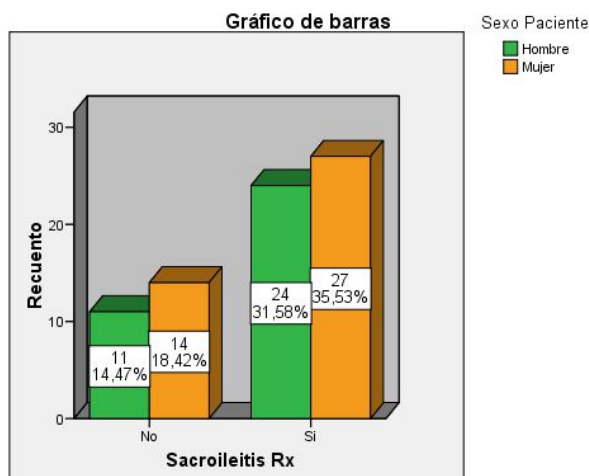


Segmentando por sexo:

Hombre: 31'58% (24 sujetos) tenían sacroileitis radiológica, mientras que el 14'47% (11 sujetos) no tenían.

Mujer: 35'53% (27 sujetos) tenían sacroileitis radiológica, mientras que el 18'42% (14 sujetos) no tenían.

**GRÁFICO DE BARRAS SOBRE LA FRECUENCIA DE SACROILEITIS RADIOLÓGICA EN AMBOS SEXOS**



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre el sexo y el grado de sacroileitis radiológica (p=0'802)

### Relación entre la edad actual y sacroileitis radiológica

Puesto que las variables "Sacroileitis izquierda" y "Sacroileitis derecha" son variables ordinales, se realiza un contraste de hipótesis mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Edad actual
Chi-cuadrado	,938
gl	2
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,626</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: **Grado Sacroileitis Derecha**

Se concluye que las poblaciones comparadas según el grado de sacroileitis derecha no difieren en la edad actual. ( $p>0'05$ )

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Edad actual
Chi-cuadrado	1,738
gl	4
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,784</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: **Grado Sacroileitis Izquierda**

Se concluye que las poblaciones comparadas según el grado de sacroileitis derecha no difieren en la edad actual. ( $p>0'05$ )

*Estudiar la cronología del inicio de la artritis psoriásica y psoriasis cutánea.*

## 6.8. Cronología Temporal

- La variable “tiempo de latencia de aparición de artritis psoriásica” no sigue una distribución normal. La mediana en años es de 10'01 y el rango intercuartílico de 30'41. El tamaño muestral es de  $n=39$ .
- La variable “tiempo de latencia de aparición de psoriasis cutánea” sigue una distribución normal. La media en años es de 12'51 y la desviación típica de 10'45. El tamaño muestral es de  $n=13$ .

Segmentando según sexo:

- Variable “Tiempo de latencia de aparición de artritis psoriásica”
  - Hombres: 9'01 años de mediana y rango de 26'85 años ( $n=18$ ) (no sigue la normalidad)
  - Mujeres: 11'79 años de media y desviación típica de 7'72 ( $n=21$ )
- Variable “Tiempo de latencia de aparición de psoriasis cutánea”
  - Hombres: 10'88 años de media y desviación típica de 9'55 ( $n=4$ )
  - Mujeres: 13'23 años de media y desviación típica de 11'31 ( $n=9$ )

Según el contraste U de Mann Whitney, no hay diferencia en el tiempo de latencia de aparición de artritis psoriásica tanto en hombres como en mujeres ( $p>0'05$ ).

#### Estadísticos de contraste(b)

	Latencia APs y Pso
U de Mann-Whitney	184,500
W de Wilcoxon	355,500
Z	-,127
Sig. asintót. (bilateral)	<b>,899</b>
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	<b>,900(a)</b>

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: Sexo Paciente

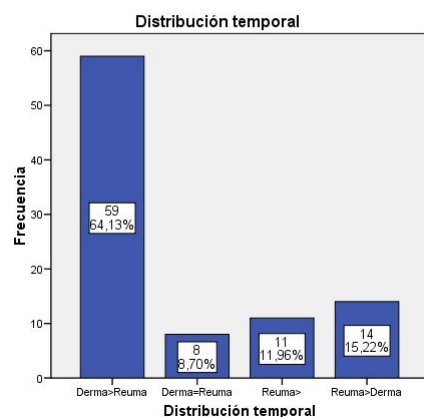
Según la prueba T para muestras independientes, existe igualdad de varianzas (prueba de Levene,  $p>0'05$ ), es decir, no existen diferencias significativas entre la variabilidad de dichos grupos. Hay una igualdad en las medias del tiempo de latencia de aparición de psoriasis cutánea, tanto en hombres como en mujeres. ( $p>0'05$ )

#### Prueba de muestras independientes

		Latencia Pso y Aps	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene F para la igualdad de varianzas	F Sig.	,091 <b>,769</b>	
Prueba T para la igualdad de medias	t gl Sig. (bilateral)	-,360 11 <b>,726</b>	-,386 6,900 <b>,711</b>
	Diferencia de medias	-2,34848	-2,34848
	Error típ. de la diferencia	6,52391	6,08296
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	<b>-16,70751</b> <b>12,01055</b>	<b>-16,77476</b> <b>12,07781</b>

- La variable "Cronología temporal", de n=93 de tamaño muestral, se distribuye así:
  - Inicio cutáneo previo a manifestaciones articulares: 64'1 % (59 sujetos)
  - Inicio articular previo a manifestaciones dermatológicas: 15'2% (14 sujetos)
  - Sólo manifestaciones reumatológicas, sin aparición de afectación cutánea o ungueal: 12'0% (11 sujetos)
  - Manifestaciones articulares y cutáneas simultáneas: 8'7% (8 sujetos)

DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA FRECUENCIA DE LA CRONOLOGÍA TEMPORAL

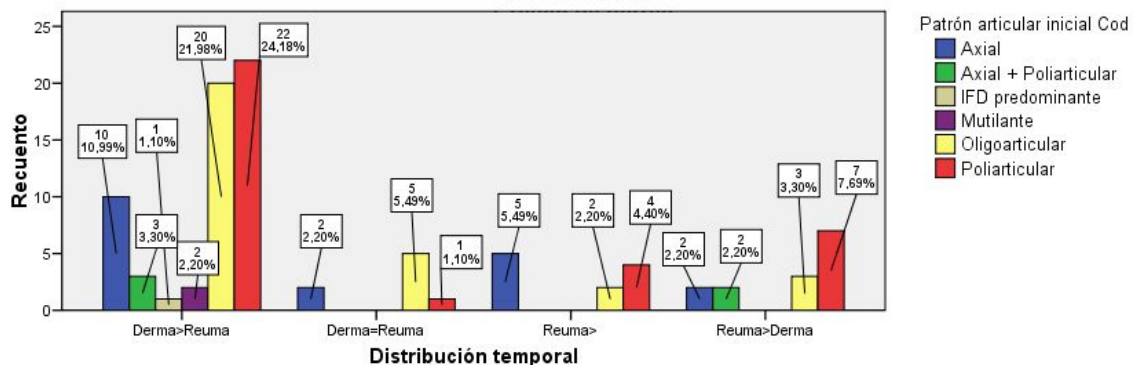




### Según el patrón articular inicial:

- Inicio cutáneo previo a manifestaciones articulares:
  - Poliarticular: 24'18% (22 sujetos)
  - Oligoarticular: 21'98% (20 sujetos)
  - Axial: 10'99% (10 sujetos)
  - Axial + Poliarticular: 3'30% (3 sujetos)
  - Mutilante: 2'20% (2 sujetos)
  - IFD predominante: 1'10% (1 sujeto)
- Manifestaciones articulares y cutáneas simultáneas:
  - Poliarticular: 1'10% (1 sujeto)
  - Oligoarticular: 5'49% (5 sujetos)
  - Axial: 2'20% (2 sujetos)
- Sólo manifestaciones reumatológicas, sin aparición de afectación cutánea o ungueal:
  - Poliarticular: 4'40% (4 sujetos)
  - Oligoarticular: 2'20% (2 sujetos)
  - Axial: 5'49% (5 sujetos)
- Inicio articular previo a manifestaciones dermatológicas:
  - Poliarticular: 7'69% (7 sujetos)
  - Oligoarticular: 3'30% (3 sujetos)
  - Axial: 2'20% (2 sujetos)
  - Axial+Poliarticular: 2'20% (2 sujetos)

**GRÁFICO DE BARRAS DE LA CRONOLOGÍA TEMPORAL SEGÚN EL PATRÓN ARTICULAR INICIAL AL DIAGNÓSTICO**



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre la cronología temporal y el patrón articular al inicio del diagnóstico. ( $p=0'524$ )

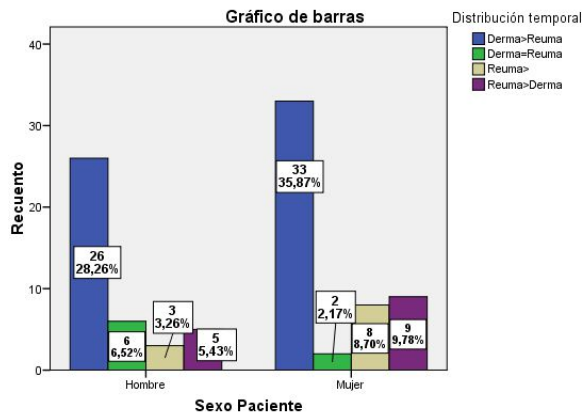
### Segmentando por sexo:

- Hombres:
  - Inicio cutáneo previo a manifestaciones articulares: 28'26% (26 sujetos)
  - Manifestaciones articulares y cutáneas simultáneas: 6'52% (6 sujetos)
  - Sólo manifestaciones reumatológicas, sin aparición de afectación cutánea o ungueal: 3'26% (3 sujetos)
  - Inicio articular previo a manifestaciones dermatológicas: 5'43% (5 sujetos)

- **Mujeres:**

- Inicio cutáneo previo a manifestaciones articulares: 35'87% (33 sujetos)
- Manifestaciones articulares y cutáneas simultáneas: 2'17% (2 sujetos)
- Sólo manifestaciones reumatológicas, sin aparición de afectación cutánea o ungueal: 8'70% (8 sujetos)
- Inicio articular previo a manifestaciones dermatológicas: 9'78% (9 sujetos)

GRÁFICO DE BARRAS DE FRECUENCIA SOBRE LA CRONOLOGÍA TEMPORAL SEGUN EL SEXO



Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson, se interpreta que no hay relación significativa entre la cronología temporal y el sexo. ( $p>0'05$ )

- La variable “Tiempo de evolución de la psoriasis cutánea” no sigue una distribución normal. La mediana es de 15'59 años, con un rango intercuartílico de 43'03 años.
- La variable “Tiempo de evolución de la artritis psoriásica” no sigue una distribución normal. La mediana es de 11'01 años, con un rango intercuartílico de 47'70 años.

Segmentando por sexo:

- Variable “Tiempo de evolución de la psoriasis cutánea”
  - Hombres: 19'18 años de media y 10'04 de desviación típica (n=27)
  - Mujeres: 15'51 años de mediana y 43'03 de rango intercuartílico (n=34) (no sigue una distribución normal)
- Variable “Tiempo de evolución de la artritis psoriásica”
  - Hombre: 12'01 años de mediana y 28'43 de rango intercuartílico (n=39) (no sigue una distribución normal)
  - Mujer: 13'25 años de media y 10'19 de desviación típica (n=50)

**Estadísticos de contraste(a)**

	Tiempo desde inicio Psoriasis cutánea	Tiempo desde inicio Artritis Psoriásica
U de Mann-Whitney	420,500	970,500
W de Wilcoxon	1015,500	2245,500
Z	-,560	-,037

Según el contraste U de Mann Whitney, no hay diferencia significativa en el tiempo de evolución de artritis psoriásica ni de psoriasis cutánea tanto en hombres como en mujeres ( $p>0'05$ ).

*Determinar la relación de la afectación ungueal con la afectación entesítica y de articulaciones interfalángicas distales.*

## 6.9. Relación Afectación Ungueal-Entesis-IFD

Mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson:

### Relación entre la afectación ungueal y afectación de articulaciones interfalángicas distales:

No existe relación significativa entre la afectación ungueal y de articulaciones de interfalángicas distales en nuestra muestra. ( $p=0'918$ )

### Relación entre la afectación ungueal y afectación de entesis:

No existe relación significativa entre la afectación ungueal y afectación entesítica en nuestra muestra ( $p=0'083$ ) Probablemente al aumentar el tamaño muestral, tendríamos una significación estadística.

### Relación entre la afectación articulaciones interfalángicas distales y afectación de entesis:

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	,588(b)	1	,443		
Corrección por continuidad(a)	,285	1	,593		
Razón de verosimilitudes	,594	1	,441		
Estadístico exacto de Fisher				,492	,298
Asociación lineal por lineal	,581	1	,446		
N de casos válidos	85				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,65.

No existe relación significativa entre la afectación de articulaciones interfalángicas distales y de entesis en nuestra muestra. ( $p>0'05$ )

*Describir el número de fármacos modificadores de la enfermedad pautados (sintéticos convencionales y biológicos) en nuestra muestra de pacientes y examinar su relación con el patrón articular y cronología de la enfermedad.*

## 6.10 Fármacos

Ambas variables (número de FAMES y biológicos) no siguen una distribución normal. La mediana del número de FAMES y de biológicos es de 1'00.

### FAMES sintéticos convencionales

- El 11'6% (11 sujetos) no ha sido tratado con FAMES convencionales, el 46'3% (44 sujetos) con un FAME, el 29'5% (28 sujetos) con dos FAMES y el 12'6% (12 sujetos) con tres FAMES, a lo largo de su evolución clínica
- De los 41 hombres, el 9'8% (4 sujetos) no han sido tratados con ningún FAME, el 46'3% (19 sujetos) con 1 FAME, el 36'3% (15 sujetos) con 2 FAMES y el 7'3% (3 sujetos) con 3 FAMES.
- De las 54 mujeres, el 13% (7 sujetos) no han sido tratados con ningún FAME, el 46'3% (25 sujetos) con 1 FAME, el 24'1% (13 sujetos) con 2 FAMES y el 16'7% (9 sujetos) con 3 FAMES.

### Fármacos biológicos

- El 37'9% (36 sujetos) de la muestra no ha llevado biológico, el 28'4% (27 sujetos) un biológico, el 13'7% (13 sujetos) dos, el 11'6% (11 sujetos) tres, el 4'2% (4 sujetos) cuatro, y otro 4'2% (4 sujetos) cinco, a lo largo de su evolución clínica.
- De los 41 hombres, el 36'6% (15 sujetos) no han sido tratados con ningún fármaco biológico, el 29'3 % (12 sujetos) con 1, el 14'6% (6 sujetos) con 2, el 14'6% (6 sujetos) con 3, el 2'4% (1 sujeto) con 4 y otro 2'4% con 5 fármacos biológicos.
- De las 54 mujeres, el 38'9% (21 sujetos) no han sido tratadas con ningún fármaco biológico, el 27'8% (15 sujetos) con 1, el 13% (7 sujetos) con 2, el 9'3% (5 sujetos) con 3, el 5'6% (3 sujetos) con 4 y otro 5'6% (3 sujetos) con 5.

DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA FRECUENCIA DEL NÚMERO DE FAMES CONVENCIONALES

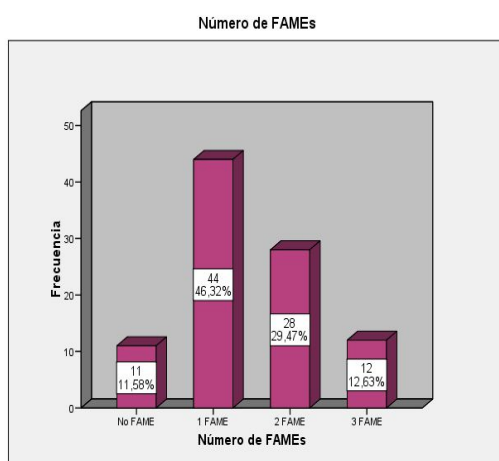
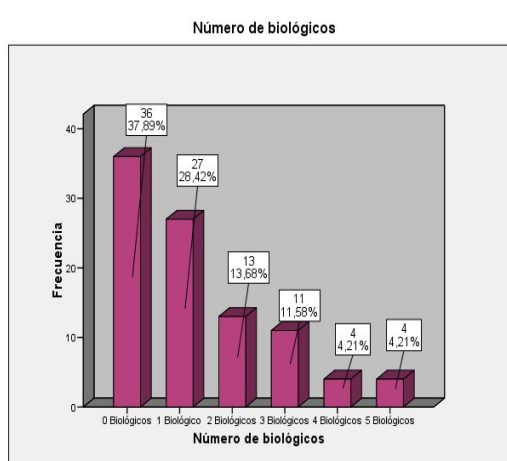


DIAGRAMA DE BARRAS SOBRE LA FRECUENCIA DEL NÚMERO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS



### Relación del número de FAMES convencionales respecto al patrón articular actual

Dado la distribución no normal de la variable “Número de FAMES convencionales”, se realiza un contraste de hipótesis mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis (varias muestras con datos independientes)

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Número FAMEs (cuanti)
Chi-cuadrado	15,056
gl	5
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,010</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Se concluye que las poblaciones comparadas según el patrón de afectación articular actual difieren en el número de FAMEs convencionales pautados.

Mediante el contraste post-hoc de Kruskal Wallis entre grupos, afirmamos que hay diferencias significativas en el número de FAMEs convencionales y el siguiente grupo:

Patrón poliarticular y axial: **mayor número de FAMEs en patrón articular**

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Número FAMEs (cuanti)
Chi-cuadrado	8,919
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,003</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Patrón axial y mutilante: **mayor número de FAMEs en el patrón mutilante**

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Número FAMEs (cuanti)
Chi-cuadrado	6,107
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,013</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Patrón axial y oligoarticular: **mayor número de FAMEs en el patrón oligoarticular**

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Número FAMEs (cuanti)
Chi-cuadrado	5,659
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,017</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Patrón axial+poliarticular y mutilante: **mayor número de FAMEs en el patrón mutilante**

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Número FAMEs (cuanti)
Chi-cuadrado	4,500
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,034</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Patrón mutilante y oligoarticular: **mayor número de FAMEs en el patrón mutilante**

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Número FAMEs (cuanti)
Chi-cuadrado	4,632
gl	1
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,031</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

No se encuentran diferencias significativas del número de FAMEs convencionales entre el patrón poliarticular y oligoarticular.

**Relación del número de biológicos respecto al patrón articular actual**

Dado la distribución no normal de la variable “Número de biológicos”, se realiza un contraste de hipótesis mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis (varias muestras con datos independientes)

**Estadísticos de contraste(a,b)**

	Número de biológicos
Chi-cuadrado	12,528
gl	5
<b>Sig. asintót.</b>	<b>,028</b>

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

Se concluye que las poblaciones comparadas según el patrón de afectación articular actual difieren en el número de biológicos pautados.

Mediante el contraste post-hoc de Kruskal Wallis entre grupos, afirmamos que hay diferencias significativas en el número de biológicos y el siguiente grupo:

- Patrón poliarticular y oligoarticular: **mayor número de biológicos en el patrón poliarticular**

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Número de biológicos (cuanti)
Chi-cuadrado gl	11,124 1
Sig. asintót.	,001

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Patrón final Cod

#### Correlación entre el número de FAMEs convencionales y la edad de inicio de artritis psoriásica

Mediante el análisis bivalente de correlación mediante el coeficiente de Spearman, se llega a la siguiente conclusión:

#### Correlaciones

			Edad actual	Número FAMEs (cuanti)
Rho de Spearman	Edad actual	Coeficiente de correlación	1,000	,162
		Sig. (bilateral)	.	,119
		N	95	94
	Número FAMEs (cuanti)	Coeficiente de correlación	,162	1,000
		Sig. (bilateral)	,119	.
		N	94	94

Existe una muy débil asociación positiva entre el número de biológicos administrados y la edad actual de la paciente, no siendo ésta estadísticamente significativa ( $p>0'05$ )

#### Correlación lineal entre el número de biológicos y la edad de inicio de artritis psoriásica

Mediante el análisis bivalente de correlación mediante el coeficiente de Spearman, se llega a la siguiente conclusión:

#### Correlaciones

			Número de biológicos (cuanti)	Edad actual
Rho de Spearman	Número de biológicos (cuanti)	Coeficiente de correlación	1,000	-,109
		Sig. (bilateral)	.	,298
		N	94	94
	Edad actual	Coeficiente de correlación	-,109	1,000
		Sig. (bilateral)	,298	.
		N	94	95

Existe una muy débil asociación negativa entre el número de biológicos administrados y la edad actual de la paciente, no siendo ésta estadísticamente significativa ( $p>0'05$ )

## 7. DISCUSIÓN

Se realiza una comparación de los datos con otras cohortes de pacientes, en este caso, procedentes de FitzGerald et al(6) y Dönmez et al(2):

- La edad media es de 52'31 años, siendo similar a otras muestras (55 y 49'3 años, respectivamente)
- El 43'2 % son de sexo masculino (47% en la cohorte de FitzGerald et al) Llamamos la atención a estos datos, ya que en estudios epidemiológicos la prevalencia es mayor en varones que en mujeres.
- La edad de inicio de psoriasis cutánea es 34'12 años +/- 13'61 años (28 +/- 14 en la misma cohorte) Nuestra muestra tiene una edad de inicio de psoriasis cutánea más tardía. Mediante el estadístico (prueba T para una muestra) ( $p < 0'05$ ), se rechaza la hipótesis de no existencia de diferencias entre las medias, es decir, ambas medias proceden de poblaciones distintas.
- El tiempo de evolución de la psoriasis cutánea y de artritis psoriásica tiene una mediana de 15'59 años y de 11'01 años. Este dato no es comparable con las medias de la cohorte de FitzGerald.
- La distribución temporal es la siguiente: 64'1 % (inicio cutáneo previo), 15'2% (inicio articular previo), 8'7% (simultáneo) y 12'0% (sólo articular) La distribución de FitzGerald et al es similar: 65%, 16 % y 18% (inicio cutáneo, inicio articular y simultáneo, respectivamente).
- El 60'5% tenía afectación ungueal (79% y 43'6% en FitzGerald y Dönmez, respectivamente) Esto coincide con la amplia variabilidad descrita en la prevalencia de afectación ungueal en artritis psoriásica. (41-93%) No se ha recogido la prevalencia de lesiones características a nivel ungueal dado la escasa información a nivel del historial.
- El 37'0% tenían patrón poliarticular al inicio, mientras que el 33'7% tenían patrón oligoarticular. En la cohorte de Kane et al(68), el 60% tenía afectación poliarticular y el 40% oligoarticular (no había sujetos con síntomas predominantes axiales) De forma habitual se utiliza este porcentaje para clasificar el subtipo de afectación articular. Nuestra muestra tiene menor porcentaje de afectación poliarticular dado que se han incluido sujetos con clínica axial e historia familiar de psoriasis (y según criterios CASPAR se clasifica como artritis psoriásica)
- El 54'3% tenían patrón actual poliarticular, mientras que el 20'7% tenían patrón oligoarticular. Esto contrasta con la cohorte de Dönmez et al (38'9% y 27'3%, respectivamente)
- El 27'3% de los sujetos habían tenido antecedente de dactilitis. Hay gran variabilidad en las cifras en la bibliografía (53%(6), 12'8%(2) y 30-50%(19)) En nuestra muestra hay una menor prevalencia. Esto podría deberse al infradiagnóstico o infravaloración en la consulta. No se ha recogido la localización de la dactilitis dado la dificultad para recoger la información.
- El 58'1% tiene afectación de entesis en nuestra muestra. En la cohorte de FitzGerald et al(6) hay un 34%. La variabilidad en la recogida de las entesis es amplia, dado que diversas entesis (rotulianas, trapecios, epicondilos, etc), pueden confundirse con afectación articular si no se explora de forma exhaustiva. Asimismo, en sujetos con fibromialgia asociada la recogida es aún más complicada (algunos sujetos de la muestra tenían también fibromialgia asociada, datos no recogidos en el TFM).



- El 90'8% de nuestra muestra tenía psoriasis cutánea en placas, mientras que el 9'2% tenía bien psoriasis cutánea pustulosa o ambas. Una cifra distinta a la observada en la cohorte de FitzGerald et al (79% con psoriasis en placas exclusivamente y 21% del resto)
- El 67'1% de los casos válidos tenían sacroileitis radiológica. En la cohorte de FitzGerald et al, consta el 44% de los sujetos. Esta cifra tiene gran variabilidad en nuestra muestra por estos motivos:
  - o Existe gran variabilidad interobservador en la práctica clínica, sobre todo en grados precoces de sacroileitis (grado I-II)
  - o No ha habido un radiólogo experto clasificando la graduación de las radiografías.
  - o Existen casos perdidos en la muestra que dificultan la valoración (o no había radiografía de pelvis o no había sido valorada expresamente por el facultativo)
- La prevalencia de Factor Reumatoide positivo en nuestra muestra es del 4'5%, mientras que en la cohorte de Dönmez et al es del 7'5% y en la cohorte canadiense de Gladman del 9%. Ya expuesto en resultados, todos los casos factor reumatoide positivo eran de tipo poliarticular. Cabe aquí la discusión entre el diagnóstico diferencial entre artritis reumatoide y artritis psoriásica, y la necesidad de parámetros clínicos y radiológicos para decidir el diagnóstico final.  
Incluso con Factor reumatoide positivo, según criterios CASPAR (los últimos criterios de clasificación), un sujeto puede ser clasificado como artritis psoriásica (por ejemplo: artritis + psoriasis cutánea + episodio de dactilitis)  
Queda el sentido común del facultativo para excluir otra patología más probable (no hay ninguna prueba diagnóstica con una sensibilidad y especificidad del 100%)
- La prevalencia de anticuerpos antipéptido citrulinado es del 9'1%. En la cohorte de Dönmez et al, se objetivó un 16'4%. En nuestra muestra, 3 de los 4 sujetos con anti-CCP tenían patrón poliarticular. Podemos llegar a las mismas conclusiones que con la presencia de factor reumatoide positivo.

La localización de la psoriasis cutánea es más prevalente en extremidades, tronco y scalp. La escasa prevalencia en genitales puede deberse bien a su menor prevalencia o a su infradiagnóstico.

La mediana de edad de inicio de la artritis psoriásica es más tardía que la psoriasis cutánea en nuestra muestra (una mediana de 10'01 años, similar a lo descrito en otras cohortes). Sólo cuatro sujetos debutaron con artritis psoriásica con más de 60 años. Hay que tener en cuenta que también existen formas de inicio en el anciano(33)

El subtipo de HLA con mayor prevalencia en la muestra fue el HLA B44 (15 sujetos) seguido de HLA B38 (12 sujetos), HLA B35 (12 sujetos), HLAB57 (11 sujetos) y HLAB27 (10 sujetos) HLA B08 y HLA B39 sólo lo tenían 5 sujetos. Dado que no hay un grupo de casos para comparar, no estimar con medidas de asociación. Sí parece que hay mayor prevalencia de los alelos más prevalentes en nuestra muestra (HLA B27, HLA B08, HLA B 44)

El 86% de los sujetos tenían o habían tenido afectación (dolor inflamatorio o artritis) a nivel de carpos a nivel global, el 60'5 % a nivel de tarsos a nivel global, el 57% en rodillas, el 36 % en hombros y tobillos y el 17'4% en codos.

La localización de las entesis más frecuentes son en el tendón de Aquiles/fascia plantar o en el trocánter. Dado la numerosa bibliografía acerca de las entesis en la artritis psoriásica y su difícil diagnóstico y tratamiento, sería necesario realizar más estudios acerca de esto.

La dactilitis es más prevalente en sujetos con patrón poliarticular en nuestra muestra.

La localización del dolor axial es (de mayor a menor prevalencia) a nivel lumbar/sacroiliacas, cervical, dorsal y pelvis.

Hemos encontrado en estas variables una relación estadísticamente significativa:

- Relación significativa entre el patrón articular actual y la presencia de erosiones. En todos los casos de artritis mutilante existen erosiones (como su nombre indica) y hay mayor prevalencia en afectación poliarticular que oligoarticular. Esto puede indicar la mayor agresividad de la forma poliarticular, tal como sugieren otros artículos.(2)
- Relación entre la afectación ungueal y entesis. Pese a que la  $p=0'08$ , si aumentásemos la muestra, probablemente saldría estadísticamente significativo. Este hallazgo coincidiría con la relación que se describe en la bibliografía entre la inserción del tendón extensor de los dedos y la afectación ungueal.
- Las poblaciones comparadas según el patrón articular actual difieren en el tiempo de evolución desde el diagnóstico de artritis psoriásica:
  - Mayor tiempo de evolución en el patrón mutilante que el oligoarticular
  - Mayor tiempo de evolución en el patrón mutilante que el poliarticular
  - Mayor tiempo de evolución en el patrón poliarticular que el oligoarticular

Es interesante afirmar que hay mayor tiempo de evolución en el patrón poliarticular; esta afirmación necesita ser estudiada con mayor profundidad mediante un estudio de casos-control (el estudio observacional más rentable). Los sujetos con patrón mutilante tienen también mayor tiempo de evolución, aunque el tamaño muestral es pequeño (3 sujetos) para sacar una relación clínicamente significativa. Dado su incapacidad funcional, son sujetos que acuden desde el inicio de su diagnóstico a consultas (posible existencia de un sesgo)

- El patrón articular actual difiere en el número de fármacos modificadores de la enfermedad utilizados:
  - Mayor uso en la forma poliarticular que en la axial
  - Mayor uso en la forma mutilante que en la axial
  - Mayor uso en la forma oligoarticular que en la axial
  - Mayor uso en la forma mutilante que en la oligoarticular

En algunas formas oligoarticulares es suficiente con la administración de anti-inflamatorios no esteroideos y corticoides intra-articulares. No obstante, no hay diferencias significativas entre la forma poliarticular y oligoarticular en nuestra muestra.

El uso de FAMES convencionales en la forma axial pura, sin embargo, no es eficaz.

- El patrón articular actual difiere en el número de biológicos utilizados, entre el patrón poliarticular y oligoarticular (mayor número en la forma poliarticular)

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las siguientes variables:

- Sexo con:
  - Edad de inicio de psoriasis cutánea
  - Edad de inicio de artritis psoriásica
  - Tiempo de evolución de psoriasis cutánea
  - Tiempo de evolución de artritis psoriásica
  - Patrón de cronología temporal
  - Tiempo de latencia de aparición de psoriasis cutánea
  - Tiempo de latencia de aparición de artritis psoriásica
  - Patrón articular inicial
  - Patrón articular actual
  - Erosiones
  - Sindemofitos
  - Dactilitis
  - Afectación axial
  - Localización axial
  - Sacroileitis radiológica
- El subtipo de HLA y el patrón articular actual
- HLA B27 con:
  - Edad de inicio de la artritis psoriásica
  - Edad de inicio de la artritis psoriásica < 40 años
  - Periodo de latencia de psoriasis cutánea
  - Periodo de latencia de artritis psoriásica
- Edad de inicio de artritis psoriásica y patrón articular inicial
- Edad actual con:
  - Patrón articular actual
  - Sacroileitis radiológica
- Patrón de cronología temporal y patrón articular inicial
- Afectación articulaciones interfalángicas distales y ungueal

De todas estas relaciones entre variables, vamos a destacar:

- El HLA B27 se asocia a diferencias en la cronología temporal que aquí no han resultado significativas(33)
- En la bibliografía sí hay una asociación clara entre la afectación de articulaciones interfalángicas distales y afectación ungueal.(1) Pese a esto, sigue habiendo controversia en algunos estudios realizados.
- No se ha demostrado asociación con el sexo masculino y la afectación axial.(21)

## 8. CONCLUSIONES

- La artritis psoriásica es una enfermedad sistémica y muy heterogénea. Habría que incidir en la práctica clínica tanto en las manifestaciones articulares y cutáneas como en las comorbilidades para un manejo global del paciente.
- Es necesario la realización de más estudios epidemiológicos con cohortes de pacientes para una mejor caracterización de la enfermedad.
- La edad de inicio de la psoriasis cutánea es más precoz que la edad de inicio de la artritis psoriásica.
- Se objetivan diferencias en las características de los pacientes entre los distintos patrones articulares, siendo la forma poliarticular más prevalente y con mayor agresividad que el resto (mayor uso de biológicos y presencia de erosiones)
- Hay gran variabilidad en la prevalencia del patrón articular en los diferentes estudios revisados.
- Hacen falta más estudios observacionales para describir el papel etiopatogénico del complejo de histocompatibilidad en esta patología.
- Distintas vías de inflamación podrían producir distintos fenotipos de la misma enfermedad. Esto podría implicar una individualización del tratamiento según qué manifestaciones clínicas apareciesen en cada paciente.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):545–68.
2. Dönmez S, Pamuk ÖN, Akker M, Ak R. Clinical features and types of articular involvement in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun;34(6):1091–6.
3. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEVOY MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time Trends in Epidemiology and Characteristics of Psoriatic Arthritis Over 3 Decades: A Population-based Study. *J Rheumatol*. 2009 Feb 1;36(2):361–7.
4. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233–9.
5. Queiro R, Alperi M, Lopez A, Sarasqueta C, Riestra JL, Ballina J. Clinical expression, but not disease outcome, may vary according to age at disease onset in psoriatic spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2008 Oct;75(5):544–7.
6. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Mar 2];17(1). Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/115>
7. Siegel EL, Orbai A-M, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):111–7.
8. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat*. 2001;199(5):503–526.
9. McGonagle D, Hermann K-GA, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology*. 2015 Jan 1;54(1):29–38.
10. Mortezaei M, Thiele R, Ritchlin C. The joint in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):20.
11. Grintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):382–90.
12. Köhm M, Burkhardt H, Behrens F. Anti-TNF $\alpha$ -therapy as an evidence-based treatment option for different clinical manifestations of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):109.
13. Johnsson HJ, McInnes IB. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S115–8.
14. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.

15. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2010;annrheumdis133645.
16. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug 1;71(8):1366–9.
17. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78.
18. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, for The CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun 30;66(1):113–7.
19. Felquer MA, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):S26–S30.
20. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(Suppl 2):ii1-ii44.
21. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(6):455–460.
22. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S31–5.
23. FERNÁNDEZ-SUEIRO JL. The challenge and need of defining axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2633–2634.
24. Payet J, Gossec L, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhai M, et al. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Apr;30(2):191–6.
25. Roussou E, Ciurtin C. Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):24–30.
26. Marchesoni A, Atzeni F, Spadaro A, Lubrano E, Provenzano G, Cauli A, et al. Identification of the clinical features distinguishing psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):849–55.
27. Marzo-Ortega H, Tanner SF, Rhodes LA, Tan AL, Conaghan PG, Hensor EMA, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of metacarpophalangeal joint disease in early psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2009 Apr;38(2):79–83.
28. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, Kwok C, Wilson C, Goodfield M, et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):553–556.
29. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis--a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology*. 2006 Jul 28;46(2):253–6.

30. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485–7.
31. Husic R, Gretler J, Felber A, Graninger WB, Duftner C, Hermann J, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug 1;73(8):1529–36.
32. Menter A, Stoff B. *Psoriasis*. CRC Press; 2010. 160 p.
33. Queiro R, Tejon P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology*. 2014 Jul 1;53(7):1178–85.
34. Rigopoulos D, Tosti A. *Nail Psoriasis: From A to Z*. Springer; 2014. 160 p.
35. Sánchez-Regaña M, Umbert P. [Diagnosis and management of nail psoriasis]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008 Feb;99(1):34–43.
36. Gossec L, Smolen JS. Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):73.
37. Coates LC, Ritchlin CT, Kavanaugh AF. GRAPPA treatment recommendations: an update from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1237–9.
38. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499–510.
39. Ianculescu I, Weisman MH. The role of methotrexate in psoriatic arthritis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):S94–S97.
40. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1939–50.
41. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thači D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res*. 2013 Mar;65(3):464–70.
42. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1422–30.
43. Antoni C. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug 1;64(8):1150–7.
44. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1227–36.
45. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jul 29;356(9227):385–90.

46. Sterry W, Ortonne J-P, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 Feb 2;340(feb02 2):c147–c147.
47. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May 1;68(5):702–9.
48. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1040–50.
49. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976–86.
50. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 1;73(1):48–55.
51. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet Lond Engl*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9.
52. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun 1;73(6):990–9.
53. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Sep 19;386(9999):1137–46.
54. Schett G. Apremilast in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):98.
55. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun 1;73(6):1020–6.
56. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015 Nov;41(4):677–98.
57. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Feb;90(1):9–20.
58. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb 1;72(2):211–6.



59. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology*. 2012 Mar 1;51(3):552–6.
60. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res*. 2011 Dec;63(12):1729–35.
61. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, Vilaseca DR, Narváez J, Carmona L, et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *Reumatol Clínica*. 2014 Mar;10(2):89–93.
62. Grazio S, Cvijetić S, Vlák T, Grubišić F, Matijević V, Nemčić T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: Is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Dec;123(23–24):743–50.
63. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):138–43.
64. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul 1;72(7):1200–5.
65. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar 1;64(suppl\_2):ii14–ii17.
66. Cortesi PA, Scalone L, D'Angiolella L, Belisari A, Fusco F, Olivieri I, et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol-Incl Suppl*. 2012;30(4):S126.
67. Brodsky V, Bálint P, Géher P, Hodinka L, Horváth G, Koó É, et al. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):199–205.
68. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003 Dec;42(12):1460–8.

## 10. ANEXOS



### Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. FPI 0/0173

22 de junio de 2016

Dña. María González Híjós, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión de día 22/06/2016, Acta N° 12/2016 ha evaluado la propuesta de Trabajo de Fin de Máster:

**Título: Artritis Psoriásica: estudio descriptivo sobre las manifestaciones articulares y cutáneas en una consulta de Reumatología.**

**Alumna: Roberto Calvo Galindo**

**Directora: Dra. Concepción Delgado Beltrán**

**Centro de realización: HCU Lozano Blesa**

**Versión protocolo: Junio/2016**

2º. Considera que

El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 22 de junio de 2016

  
María González Híjós  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)